

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2000-514041

(P2000-514041A)

(43) 公表日 平成12年10月24日 (2000. 10. 24)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	デマコト* (参考)
C 0 7 D 417/14		C 0 7 D 417/14	
A 6 1 K 31/4439		A 6 1 K 31/4439	
31/454		31/454	
31/4709		31/4709	
31/496		31/496	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 97 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平9-539251	(71) 出願人	ドクター・レディー・リサーチ・ファウンデーション
(86) (22) 出願日	平成9年5月2日 (1997. 5. 2)		インド国、アンドラ・プラデシュ、ハイド
(85) 翻訳文提出日	平成10年11月6日 (1998. 11. 6)		ラバード 500 016、アメールベット 7
(86) 国際出願番号	P C T / U S 9 7 / 0 7 4 1 5		ー 1-27
(87) 国際公開番号	W O 9 7 / 4 1 1 2 0	(71) 出願人	レディー・ケミナー・インコーポレーテッド
(87) 国際公開日	平成9年11月6日 (1997. 11. 6)		アメリカ合衆国、ニュージャージー州
(31) 優先権主張番号	0 8 / 6 8 7, 8 4 0		07450、リッジウッド、サウス・メイブ
(32) 優先日	平成8年7月26日 (1996. 7. 26)		ル・アベニュー 66
(33) 優先権主張国	米国 (U S)	(74) 代理人	弁理士 鈴江 武彦 (外4名)

最終頁に続く

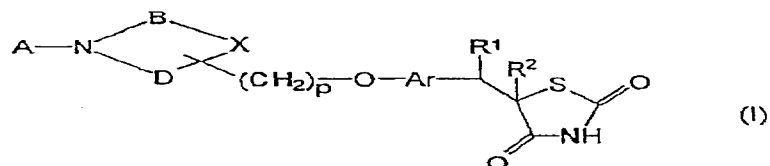
(54) 【発明の名称】 抗糖尿病、低脂血、抗高血圧特性を有するチアゾリジンジオン化合物、それらの調製法、及びその薬学的組成物

(57) 【要約】

新規チアゾリジンジオン抗糖尿病化合物、それらの互変異性型、それらの誘導体、それらの立体異性体、それらの多形、薬学的に許容されるそれらの塩、薬学的に許容されるそれらの溶媒和物、及び薬学的に許容されるそれらを含む組成物；該抗糖尿病化合物を調製するための方法及びそれらの使用。

## 【特許請求の範囲】

1. 式(I)の化合物、



それらの互変異性型、それらの立体異性体、それらの多形、薬学的に許容されるそれらの塩、又は薬学的に許容されるそれらの溶媒和物（ここで、Aは置換された若しくは置換されていない芳香族基、酸素、窒素、又は硫黄から選択される一個のヘテロ原子を有する置換された若しくは置換されていない独立した若しくは融合した五員環の複素環基、又は置換された若しくは置換されていない、一以上の窒素原子を有する独立した若しくは融合した六員環の複素環基を表し、B及びDはそれぞれ置換された又は置換されていない、NとXの間を連結する炭化水素基を表し、XはCH<sub>2</sub>基又は窒素、酸素、若しくは硫黄から選択されるヘテロ原子を表し、Arは置換された又は置換されていない二価の芳香族基又は複素環基を表し、R<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>は同一でも、異なってもよく、水素、低級アルキル、ハロゲン、アルコキシ、若しくはヒドロキシを表し、又はR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>の両方で一つの結合を表し、pは0～4の範囲の整数である）。

2. 請求項1に記載の化合物であって、Aが置換された又は置換されていない六員環の複素環基であり、独立又は融合しており、環状に一以上のオキシ基を有する化合物。

3. 請求項1に記載の化合物であって、NとXを連結する基Bが飽和しているか、又は一以上の二重結合を含有している化合物。

4. 請求項1に記載の化合物であって、NとXを連結する基Dが飽和しているか、又は一以上の二重結合を含有している化合物。

5. 請求項1に記載の化合物であって、NとXを連結するBで表される基が1～4の炭素原子を含有し、NとXを連結するDで表される基が1～4の炭素原子を含有するか、又は一の結合を表している化合物。

6. 請求項 1 に記載の化合物であって、N と X を連結する B と D で表される基が飽和しているか、又は 1 ～ 2 の二重結合を含有している化合物。

7. 請求項 1 に記載の化合物であって、B と D によって表される炭化水素連結基、及び N、X を具備する複素環が三員環 ～ 五員環である化合物。

8. 請求項 1 に記載の化合物であって、A で表される芳香族基が 1 ～ 2 の環を含有している化合物。

9. 請求項 1 に記載の化合物であって、A が、窒素、酸素、又は硫黄から選択される一つのヘテロ原子を含有する五員環の複素環基である化合物。

10. 請求項 1 に記載の化合物であって、A が、置換された芳香族基置、換された五員環の複素環基、又は六員環の複素環基であり、置換基がヒドロキシ、アミノ、置換された若しくは置換されていない ( $C_1 \sim C_{12}$ ) アルキル、( $C_3 \sim C_6$ ) シクロアルキル基、シクロアミノアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、ヒドロキシ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ、チオ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルチオ、アシル基、カルボン酸誘導体、アシルオキシ、又はスルホン酸誘導体から選択される化合物。

11. 請求項 10 に記載の化合物であって、置換基が、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、又はアミノ基で置換されている化合物。

12. 請求項 10 に記載の化合物であって、A で表される基の隣り合った炭素原子上の置換基が、置換された又は置換されていない四員環 ～ 七員環環状構造の一部を成し、該環状構造が芳香族又は飽和若しくは不飽和炭素環、芳香族又は飽和若しくは不飽和複素環であり、ヘテロ原子が窒素、酸素、又は硫黄から選択される化合物。

13. 請求項 12 に記載の化合物であって、環状構造上の置換基が、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、置換された又は置換されていない ( $C_1 \sim C_{12}$ ) アルキル基、( $C_3 \sim C_6$ ) シクロアルキル、シクロアミノアルキル、アリール、アラルキル、アラルキル、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、ヒドロキシ ( $C_1$

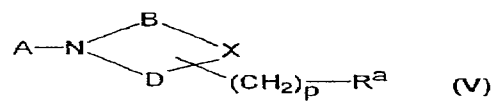
～C<sub>6</sub>)

アルキル、チオ (C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>) アルキルチオ、アシル、カルボン酸誘導体、アシルオキシ、又はスルホン酸誘導体からなる群から選択される化合物。

14. 請求項1に記載の化合物であって、BとDで表される連結基上の置換基が、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、必要に応じて置換されている直鎖又は分枝状 (C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>) アルキル基、(C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>) シクロアルキル基、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>) シクロアルコキシ、アリール、ヘテロ環基、(C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>) アシル、(C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>) アシルオキシ、ヒドロキシアル (C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) アルキル、アミノ (C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) アルキル、モノ又はジ (C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) アルキルアミノ、シクロ (C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>) アルキルアミノ基 (2つの置換基は、それらと結合している隣接した炭素原子とともに、置換された又は置換されていない五～七員環環状構造を形成し得、該環状構造は、ヘテロ原子がN、O、又はSから選択される芳香族又は飽和若しくは不飽和炭素環、又は芳香族若しくは飽和若しくは不飽和複素環であり得、前記環状構造上の置換基が、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、置換された又は置換されていない(C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>) アルキル基、(C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>) シクロアルキル基、シクロアミノアルキル基、アリール基、アラールキル、ヘテロアリール基、アルコキシ、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アミノ (C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) アルキル、ヒドロキシ (C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) アルコキシ、チオ (C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) アルキルチオ、アシル基、カルボン酸誘導体、アシルオキシ基、及びスルホン酸誘導体からなる群から選択される化合物。

15. 請求項1に記載されている式(I)のチアゾリジンジオン誘導体、それらの互変異性型、それらの立体異性体、それらの多形、薬学的に許容されるそれらの塩、又は薬学的に許容されるそれらの溶媒和物の調製法であって、

(a)一般式(V)の化合物



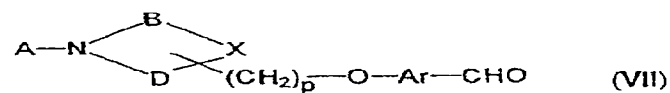
(ここで、A、B、D、X及びpは請求項1の定義通りであり、R<sup>a</sup>は水酸基である)  
と、一般式(VI)の

と一般式(VI)の化合物

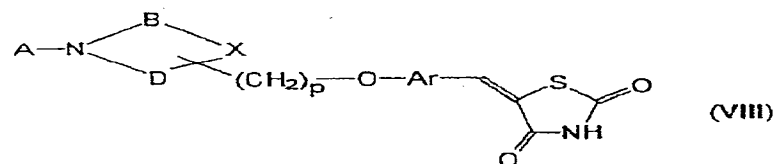


(ここで、Arは請求項1の定義通りであり、R<sup>b</sup>は水酸基又はハロゲン基である)  
とを反応させて、

一般式(VII)の化合物

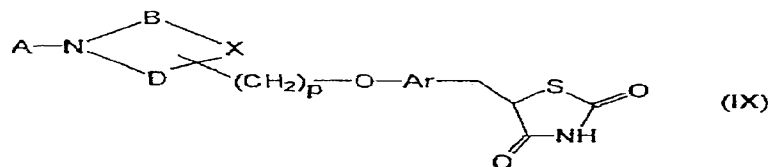


(ここでA、B、D、X、Ar及びpは上記の定義通りである)を得ることと、(b)ステップ(a)で得られた一般式(VII)の化合物と2,4チアゾリジンジオンを反応させ、  
一般式(VIII)の化合物



(ここで、A、B、D、X、Ar、及びpは上記の定義通りである)  
を得ることとを具備する調製法。

16. 請求項15に記載の方法であって、請求項15のステップ(b)で得られた一般式(VIII)の化合物を還元して式(IX)の化合物

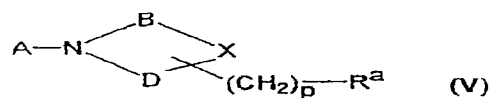


(ここで、A、B、D、X、Ar及びpは請求項15の定義通りである)を得ることをさらに具備する方法。

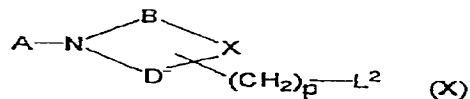
17. 請求項15に記載の方法であって、式(VIII)の化合物を立体異性体に分割することをさらに具備する方法。

18. 請求項16に記載の方法であって、式(IX)の化合物を立体異性体に分割することをさらに具備する方法。

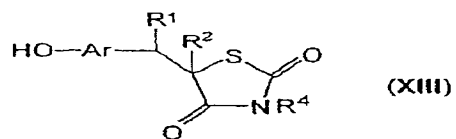
19. 請求項1に記載されている式(I)のチアゾリジンジオン誘導体、それらの互変異性型、それらの立体異性体、それらの多形、薬学的に許容されるそれらの塩、又は薬学的に許容されるそれらの溶媒和物の調製法であって、式(V)の化合物



(ここで、A、B、D、X及びpは請求項1の定義通りであり、Raは水酸基である)  
、又は式(X)の化合物



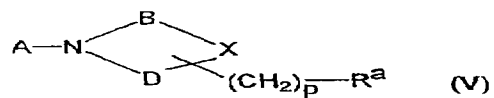
(ここで、A、B、D、X及びpは請求項1の定義通りであり、L<sup>2</sup>は脱離基である)  
と式(XIII)の化合物



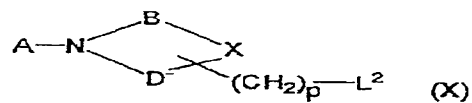
(ここで、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $Ar$  は請求項 1 の定義通りであり、 $R^4$  は水素又は窒素保護基である) とを反応させることを具備する方法。

20. 請求項 1 に記載されている式 (I) のチアゾリジンジオン誘導体、それらの互変異性型、それらの立体異性体、それらの多形、薬学的に許容されるそれらの塩、又は薬学的に許容されるそれらの溶媒和物の調製法であって、

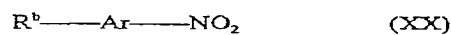
a) 式 (V) の化合物



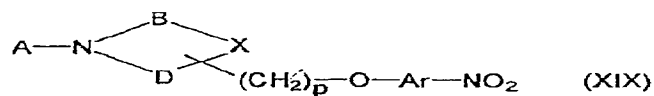
(ここで、 $A$ 、 $B$ 、 $D$ 、 $X$  及び  $p$  は請求項 1 の定義通りであり、 $R^a$  は水酸基である)、又は式 (X) の化合物



(ここで、 $A$ 、 $B$ 、 $D$ 、 $X$  及び  $p$  は請求項 1 の定義通りであり、 $L^2$  は脱離基である) と式 (XX) の化合物

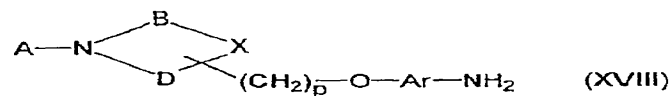


(ここで、 $R^b$  はハロゲン原子又は水酸基であり、 $Ar$  は請求項 1 の定義通りである) とを反応させて式 (XIX) の化合物を得ることと、



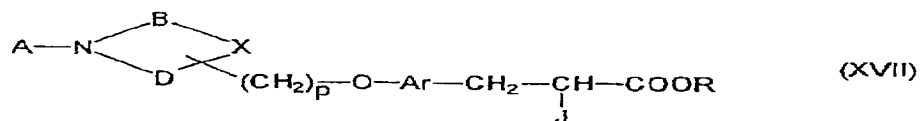
(ここで、全ての記号は、請求項 1 の定義通りである)

b) 上記ステップ (a) で得た式 (XIX) の化合物を還元して、式 (XVIII) の化合物を得ることと、



(ここで全ての記号は、請求項 1 の定義通りである)

c) 式 (XVIII) の化合物をジアゾ化した後、アクリル酸エステル／ハロゲン化水素酸で処理して、式 (XVII) の化合物を得、

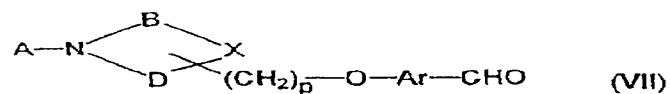


(ここで、A、B、D、X、p 及び Ar は請求項 1 の定義通りであり、J はハロゲン原子であり、R は低級アルキル基である)、チオ尿素で処理した後、酸で処理することと、

d) 上記のステップ (c) で得られた式 (XVII) の化合物をチオ尿素と反応させた後、酸で処理することによって、請求項 1 に記載した式 (I) の化合物 (ここで、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は共に水素原子を表す) を得ることとを具備する調製法。

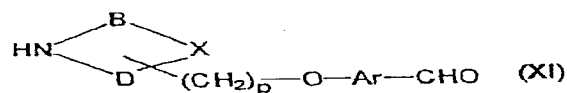
21. 中間体 (VII) の調製法であって、





(ここで A、B、D、X、Ar 及び p は請求項 1 の定義通りである)、

a) 式 (XI) の化合物

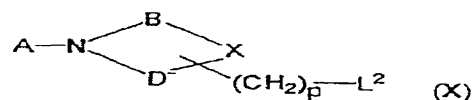


(ここで、B、D、X、Ar 及び p は上記の定義通りである) と式 (III) の化合物



(ここで、A は上記の定義通りであり、 $L^1$  は脱離基である) とを反応させること、又は

b) 式 (X) の化合物



(ここで、A、B、D、X 及び p は上記の定義通りであり、 $L^2$  は脱離基である) と式 (VI) の化合物



(ここで、Ar は上記の定義通りであり、 $R^1$  は水酸基である) とを反応させることを具備する調製法。

22. II 型糖尿病、グルコース寛容減損、脂血症障害、高血圧、冠状動脈性心疾患、及びアテローム性動脈硬化症を含む他の心臓血管疾患、肥満及び乾癬を伴うインシュリン抵抗性のような、インシュリン抵抗性が根本的な病態生理的機序である疾病の治療及び／又は予防に有用な薬学的組成物、糖尿病合併症及び多嚢

性卵巣症候群（PCOS）、糖尿病性腎症、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期性腎疾患及び微蛋白尿症を含むある種の腎疾患、ある種の摂食障害のようなその他の疾病を治療するのに有用な薬学的組成物（アルドースリダクターゼ阻害剤として）、並びに痴呆症の認知機能を改善するのに有用な薬学的組成物であって、薬学的に許容される担体、希釈剤、又は溶媒和物とともに、請求項1に記載の一般式(1)の化合物を具備する薬学的組成物。

23. 以下の群：

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン；

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)-(2R)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン；

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン；

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)-(2R)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン；

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン；

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン；

5-[4-[2-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]エトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン；

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]

チアゾリジン-2,4-ジオン、マレイン酸塩；

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)-(2R)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン、マレイン酸塩；

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン、塩酸塩；

5-[4-[[1-(ピリジン-2-イル)-(2R)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン、塩酸塩；

5-[4-[[1-(ピリジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン、ナトリウム塩；

5-[4-[[1-(ピリジン-2-イル)-(2R)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン、ナトリウム塩；

5-[4-[[1-(ピリジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、マレイン酸塩；

5-[4-[[1-(ピリジン-2-イル)-(2R)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、マレイン酸塩；

5-[4-[[1-(ピリジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、ナトリウム塩；

5-[4-[[1-(ピリジン-2-イル)-(2R)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、ナトリウム塩；

5-[4-[[1-(キノリン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン；

5-[4-[[1-(キノリン-2-イル)-(2R)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン；

5-[4-[[1-(キノリン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン；

5-[4-[[1-(キノリン-2-イル)-(2R)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン；

5-[4-[[1-(キノリン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、マレイン酸塩；

5-[4-[[1-(キノリン-2-イル)-(2R)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、マレイン酸塩；

5-[4-[[1-(キノリン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、塩酸塩；

5-[4-[1-(キノリン-2-イル)-(2R)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、塩酸塩；

5-[4-[1-(キノリン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、ナトリウム塩；

5-[4-[1-(キノリン-2-イル)-(2R)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、ナトリウム塩；

5-[4-[1-(レピジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン；

5-[4-[1-(レピジン-2-イル)-(2R)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン；

5-[4-[1-(レピジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン；

5-[4-[1-(レピジン-2-イル)-(2R)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン；

5-[4-[1-(レピジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、マレイン酸塩；

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)-(2R)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、マレイン酸塩；

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、塩酸塩；

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)-(2R)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、塩酸塩；

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、ナトリウム塩；

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)-(2R)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チ

アゾリジン-2,4-ジオン、ナトリウム塩；

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イルオキシ]フェニルメチレン]チア

ゾリジン-2,4-ジオン ;

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)-(3S)-ピロリジン-3-イルオキシ]フェニルメチレン]  
]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩 ;

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)-(3R)-ピロリジン-3-イルオキシ]フェニルメチレン]  
]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩 ;

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イルオキシ]フェニルメチレン]チア  
ゾリジン-2,4-ジオン、マレイン酸塩 ;

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イルオキシ]フェニルメチレン]チア  
ゾリジン-2,4-ジオン、塩酸塩 ;

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イルオキシ]フェニルメチル]チアゾ  
リジン-2,4-ジオン ;

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)-(3S)-ピロリジン-3-イルオキシ]フェニルメチル]  
チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩 ;

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)-(3R)-ピロリジン-3-イルオキシ]フェニルメチル]  
チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩 ;

5-[4-[4-(ピリジン-2-イル)モルホリン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チ  
アゾリジン-2,4-ジオン及びその塩 ;

5-[4-[4-(ピリジン-2-イル)-(2S)-モルホリン-2-イル]メトキシ]フェニルメチ  
レン]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩 ;

5-[4-[4-(ピリジン-2-イル)-(2R)-モルホリン-2-イル]メトキシ]フェニルメチ  
レン]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩 ;

5-[4-[4-(ピリジン-2-イル)モルホリン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チア  
ゾリジン-2,4-ジオン及びその塩 ;

5-[4-[4-(ピリジン-2-イル)-(2S)-モルホリン-2-イル]メトキシ]フェニルメチ  
ル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩 ;

5-[4-[4-(ピリジン-2-イル)-(2R)-モルホリン-2-イル]メトキシ]フェニルメチ  
ル]チアゾリジン-2,4-ジオン ;

5-[4-[4-(ピリジン-2-イル)モルホリン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チア

ゾリジン-2,4-ジオン、ナトリウム塩；

5-[4-[4-(ピリジン-2-イル)-(2S)-モルホリン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、ナトリウム塩；

5-[4-[4-(ピリジン-2-イル)-(2R)-モルホリン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、ナトリウム塩；

5-[4-[4-(ピリジン-2-イル)アジリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン；

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)-(2S)-アジリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン；

5-[4-[4-(ピリジン-2-イル)-(2R)-アジリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン；

5-[4-[4-(ピリジン-2-イル)アジリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン；

5-[4-[4-(ピリジン-2-イル)-(2S)-アジリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン；

5-[4-[4-(ピリジン-2-イル)-(2R)-アジリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン；

5-[4-[4-(キノリン-2-イル)アジリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン；

5-[4-[4-(キノリン-2-イル)-(2S)-アジリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン；

5-[4-[4-(キノリン-2-イル)-(2R)-アジリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン；

5-[4-[4-(キノリン-2-イル)アジリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン；

5-[4-[4-(キノリン-2-イル)-(2S)-アジリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、及び

5-[4-[4-(キノリン-2-イル)-(2R)-アジリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チ

アゾリジン-2,4-ジオン

のからなる群から選択される請求項 1 の化合物。

24. 錠剤、カプセル、粉末、シロップ、溶液、又は懸濁液の形態の請求項 2 に記載の薬学的組成物。

25. 請求項 1 に記載された式(I)の化合物及び薬学的に許容される担体、希釈剤、又は溶媒和物を、それを必要としている患者に投与することを具備するインシュリン抵抗性が根本的な病態生理的機序である疾病を予防又は治療する方法。

26. 有効成分として請求項 23 に記載の化合物、及び薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤を具備する薬学的組成物。

27. 請求項 1 に記載された式(1)の化合物及び薬学的に許容される担体、希釈剤又は溶媒和物を具備する血糖値、血中トリグリセリド、及び血中遊離脂肪酸を減少させる方法。

28. 請求項 25 に記載の方法であって、前記疾病が、II型糖尿病、グルコース寛容減損、脂血症障害、高血圧、冠状動脈性心疾患、心臓血管疾患、アテローム性動脈硬化症、肥満及び乾癬を伴うインシュリン抵抗性、糖尿病合併症、多嚢性卵巣症候群(PCOS)、糖尿病性腎症、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期性腎疾患、微蛋白尿症、摂食障害、又は痴呆症である方法。

29. II型糖尿病、グルコース寛容減損、脂血症障害、高血圧、冠状動脈性心疾患、及びアテローム性動脈硬化症を含む他の心臓血管疾患、肥満及び乾癬を伴うインシュリン抵抗性のような、インシュリン抵抗性が根本的な病態生理的機序である疾病を治療及び／又は予防するための；糖尿病合併症及び多嚢性卵巣症候群(PCOS)、糖尿病性腎症、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期性腎疾患及び微蛋白尿症を含むある種の腎疾患、ある種の摂食障害のようなその他の疾病を治療するための(アルドースリダクターゼ阻害剤として)；痴呆症の認知機能を改善するための請求項 1 ～ 14 の何れか 1 項又は請求項 23 に記載の化合物の使用。

30. II型糖尿病、グルコース寛容減損、脂血症障害、高血圧、冠状動脈性心

疾患、及びアテローム性動脈硬化症を含む他の心臓血管疾患、肥満及び乾癬を伴

うインシュリン抵抗性のような、インシュリン抵抗性が根本的な病態生理的機序である疾病を治療及び／又は予防するための；糖尿病合併症及び多嚢性卵巣症候群（PCOS）、糖尿病性腎症、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期性腎疾患及び微蛋白尿症を含むある種の腎疾患、ある種の摂食障害のようなその他の疾病を治療するための（アルドースリダクターゼ阻害剤として）、並びに痴呆症の認知機能を改善するための医薬を製造するための請求項1～14の何れが1項又は請求項23に記載の化合物の使用。

31。II型糖尿病、グルコース寛容減損、脂血症障害、高血圧、冠状動脈性心疾患、及びアテローム性動脈硬化症を含む他の心臓血管疾患、肥満及び乾癬を伴うインシュリン抵抗性のような、インシュリン抵抗性が根本的な病態生理的機序である疾病を治療及び／又は予防するための；糖尿病合併症及び多嚢性卵巣症候群（PCOS）、糖尿病性腎症、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期性腎疾患及び微蛋白尿症を含むある種の腎疾患、ある種の摂食障害のようなその他の疾病を治療するための（アルドースリダクターゼ阻害剤として）；並びに痴呆症の認知機能を改善するための医薬であって、請求項1～14の何れか1項又は請求項23に記載の化合物を具備する医薬。

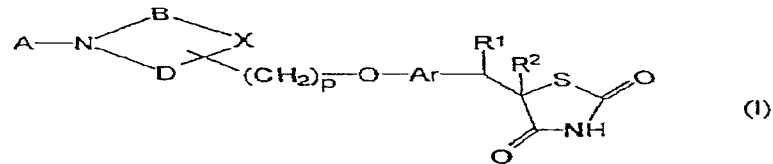


## 【 発 明 の 詳 細 な 説 明 】

抗糖尿病、低脂血、抗高血圧特性を有するチアゾリジンジオン化合物、それらの調製法、及びその薬学的組成物

## 発 明 の 分 野

本発明は、新規抗糖尿病化合物、それらの互変異性型、それらの誘導体、それらの立体異性体、それらの多形、薬学的に許容されるそれらの塩、薬学的に許容されるそれらの溶媒和物、及び薬学的に許容されるそれらを含む組成物に関する。本発明は、特に、一般式(I)の新規チアゾリジンジオン誘導体、それらの互変異性型、それらの誘導体、それらの立体異性体、それらの多形、薬学的に許容されるそれらの塩、薬学的に許容されるそれらの溶媒和物、及びそれらを含む組成物に関する。



本発明は、上記の新規チアゾリジンジオン誘導体、それらの互変異性型、それらの誘導体、それらの立体異性体、それらの多形、薬学的に許容されるそれらの塩、薬学的に許容される溶媒和物、新規中間体、及びそれらを含む組成物の調製法にも関する。

上述した一般式(I)の本発明のチアゾリジンジオン誘導体は、インシュリン抵抗性が根本的な病態生理的機序であるような疾病又は状態の治療及び／又は予防に有用である。これらの疾病及び状態の例は、II型糖尿病、グルコース寛容減損、脂血症障害 (dyslipidaemia)、高血圧、冠状動脈性心疾患、及びアテローム性動脈硬化症を含む他の心臓血管疾患である。式(I)のチアゾリジンジオン誘導体は、肥満及び乾癬 (psoriasis) を伴うインシュリン抵抗性治療に有用である。式(I)のチアゾリジンジオン誘導体は、糖尿病合併症を治療するために用いることもでき、多嚢性卵巣症候群 (PCOS; polycystic ovarian syndrome)、糖尿病性腎症、

糸球本腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期性腎疾患及び微蛋白尿症 (microalbuminuria) を含むある種の腎疾患、並びにある種の摂食障害のようなその他の疾病及び状態を治療及び／又は予防し (アルドースリダクターゼ阻害剤として)、痴呆症の認知機能を改善するためにも使用できる。

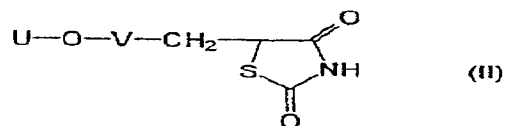
#### 発明の背景

インシュリン抵抗性とは、インシュリンが広範囲の濃度にわたってその生物学的作用を発揮する能力が減弱することである。インシュリン抵抗性になると、身体は、該欠損を補償するために異常に大量のインシュリンを分泌する。これが起こらなければ、血漿グルコース濃度が必然的に上昇し、糖尿病を発症する。先進国において、糖尿病は一般的な問題であり、肥満、高血圧、高脂血症 (J. Clin. Invest., (1985)75:809-817; N. Engl. J. Med. (1987)317:350. 357; J. Clin. Endocrinol. Metab., (1988)66:580-583; J. Clin. Invest., (1975)68:957-969) 及び他の腎性合併症 (renal complication) (特許出願 W095/21608 参照) を含む様々な異常を伴う。現在では、インシュリン抵抗性及び相対的高インシュリン血症が、肥満、高血圧、アテローム性動脈硬化症、及びII型糖尿病の一因となっていることが次第に認識されるようになってきている。肥満、高血圧、及び狭心症がインシュリン抵抗性を伴うことは、インシュリン抵抗性が中心的な病因として関連する症候群 - 症候群 X (Syndrome X) として記載されている。さらに、多嚢性卵巣症候群 (特許出願 W095/07697)、乾癬 (特許出願 W095/35108)、痴呆 (Behavioral Brain Research (1996) 75:1-11) 等は、インシュリン抵抗性が中心的な病因であるかもしれない。

インシュリン抵抗性には、多くの分子欠損が関連している。これらには、インシュリン応答性細胞の細胞膜状に存在するインシュリン受容体の発現が減少すること、グルコース輸送及びグリコーゲン合成を含む、インシュリンが受容体に結合した後に活性化されるシグナル伝達経路の変化が含まれる。

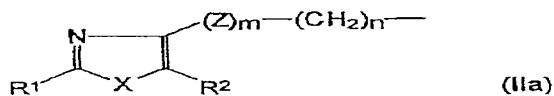
インシュリン非依存性糖尿病及び他の関連する合併症の発症には、インシュリン分泌不全より、インシュリン作用の欠如の方が重要であると考えられているので、インシュリン放出の刺激のみに基づく抗糖尿病治療は根本的に適切でないのではないかという疑いが生じている。最近、タケダ (Takeda) は、式 (II) の 5-(4

アルコキシベンジル)-2,4-チアゾリジンジオンの誘導本である新規クラスに属する化合物を開発した (Chem. Pharm. Bull. 1982, 30, 3580-3600参照)。式 II において、V は置換された又は置換されていない二価の芳香族基を表し、U は様々な特許文献に報告されてきた様々な基を表している。

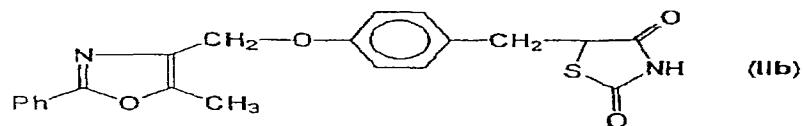


例として、U は以下の基を表し得る。

(i) 式 (IIa) のグループ ( $R^1$  は、それぞれ置換され得る水素又は炭化水素残基又は複素環残基であり、 $R^2$  は、水酸基で置換され得る水素又は低級アルキルであり、X は酸素又は硫黄原子であり、Z はヒドロキシ化されたメチレン又はカルボニルであり、m は 0 又は 1 であり、n は 1~3 の整数である。これらの化合物は、欧州特許出願第 0,177,353 号に開示されている。)



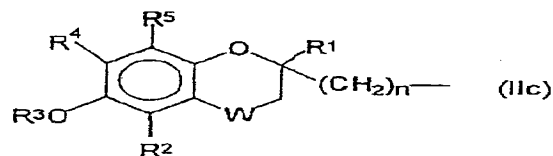
これらの化合物の例を式 (IIb) に示す。



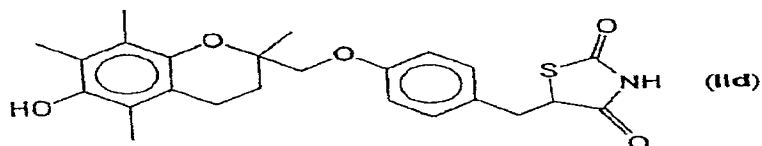
(ii) 式 (IIc) のグループ (ここで  $R^1$  及び  $R^2$  は同一又は異なるものであり、各々水素又は  $\text{C}_1-\text{C}_6$  アルキルを表し、 $R^3$  は水素、アシル基、( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ) アルコキシカルボニル基又はアラルキルオキシカルボニル基を表し、 $R^4$  及び  $R^5$  は同一又は異なるものであり、各々水素、 $\text{C}_1-\text{C}_6$  アルキル、又は  $\text{C}_1-\text{C}_6$  アルコキシを表すか、又は  $R^4$

,  $R^5$  は共に  $C_1 \sim C_4$  アルケンジオキシ基を表し、 $n$  は 1、2、又は 3 であり、 $W$  は  $CH_2$ 、 $C$ 、 $O$ 、 $CHOR^6$  基（ここで  $R^6$  は  $R^3$  について定義した事項又は基のうちの何れか一つを表し、 $R^3$  と同一又は異なるものであり得る）を表す。これらの化合

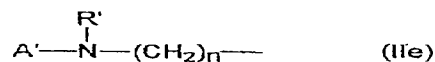
物は、欧州特許出願第 0,139,421 号に開示されている。）



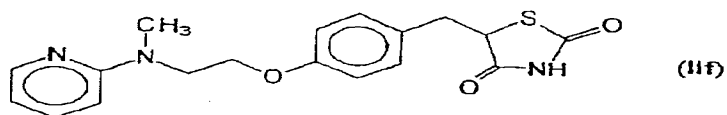
これらの化合物の例を (IIId) に示す。



iii) 式 (IIe) のグループ（ここで  $A'$  は置換された又は置換されていない芳香族複環基を表し、 $R'$  は水素原子、アルキル基、アシル基、アラルキル基（アリール部分は置換されていても、置換されていなくてもよい）、又は置換された若しくは置換されていないアリール基を表し、 $n$  は 2~6 の範囲の整数を表す。これらの化合物は、欧州特許出願第 0,306,228 号に開示されている。）

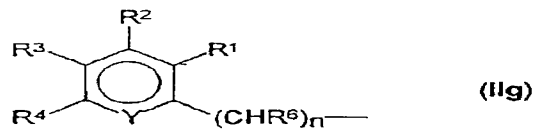


該化合物の例を式 (IIIf) に示す。

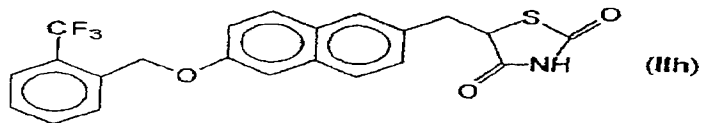


(iv) 式 (IIg) のグループ（ここで  $Y$  は  $N$  又は  $CR^5$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は、水素、ハロゲン、アルキル等を表し、 $R^5$  は水素、アルキル、アリール等を表し、 $n$  は 0

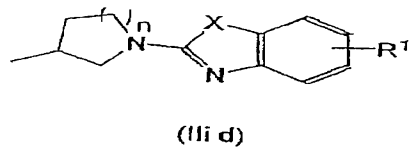
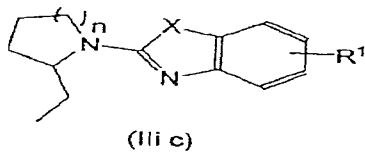
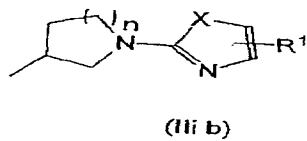
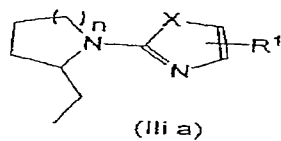
～3の整数を表している。これらの化合物は欧州特許出願第0,604,98:3号に開示されている。)



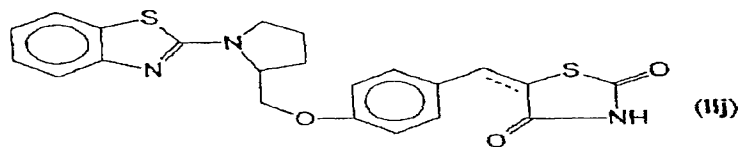
該化合物の例を式(IIh)に示す。



v)式(IIia～d)のグループ(ここでR'は水素原子、ハロゲン、直鎖又は分枝状(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ、トリフルオロメチル又はシアノ基を表し、XはS、O又はNR(ここでRはH又は(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル基である)を表す。これらの化合物は、欧州特許出願第0,528,734号に開示されている。)



このクラスに属する化合物の例を式(IIj)に示す。



これまでに知られている上記の抗糖尿病化合物のいくつかは、骨髄の機能低下、肝臓及び心臓毒性を有し、又は効力が不十分であるらしく、従って糖尿病を治療し、制御するために、それらを一般的に使用することには限界及び制限がある。

#### 発明の概要

相対的に少ない用量で毒性がより弱く、より強い効力及びよりよい効能を有し、毒性がより弱いII型糖尿病（インシュリン非依存性糖尿病（NIDDM））を治療するための新規化合物を開発する目的で、我々は我々の研究において、安全性の付与、及び効能の改善に力点をおき、その結果上記の一般式(I)を有する新規チアゾリジンジオン誘導体を開発した。

それ故、本発明の主要な目的は、新規チアゾリジンジオン誘導体、それらの互変異性型、それらの立体異性体、それらの多形、薬学的に許容されるそれらの塩、薬学的に許容されるそれらの溶媒和物、それらを含む薬学的組成物、又はそれらの混合物を提供することである。

本発明の別の目的は、増加した活性を有し、毒性効果が全く示さない、又は毒性効果が減少した新規チアゾリジンジオン誘導体、それらの互変異性型、それらの立本異性体、それらの多形、薬学的に許容されるそれらの塩、薬学的に許容されるそれらの溶媒和物、それらを含む薬学的組成物、又はそれらの混合物を提供することである。

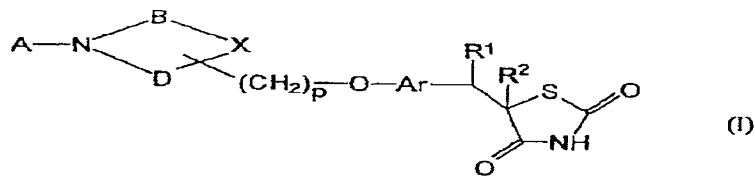
本発明のさらに別の目的は、上記の式(I)の新規チアゾリジンジオン、それらの互変異性型、それらの立体異性体、それらの多形、薬学的に許容されるそれらの塩、薬学的に許容されるそれらの溶媒和物の調製法を作り出すことである。

本発明のさらに別の目的は、適切な担体、溶媒、希釈剤、及びこのような組成物の調製に通常用いられる他の媒質と組み合わせた、一般式(I)の化合物、それらの互変異性体、それらの立体異性体、それらの多形、それらの塩、それらの溶

媒和物、又はそれらの混合物を含有する薬学的組成物を提供することである。

# 発明の詳細な説明

本発明のチアゾリジン誘導体は、一般式(I)を有する。



上記の式(I)において、Aは置換された若しくは置換されていない芳香族基、窒素、酸素、又は硫黄から選択される一個のヘテロ原子を有する置換された若しくは置換されていない独立若しくは融合した五員環の複素環基、又は置換された若しくは置換されていない、一以上の窒素原子を有する独立若しくは融合した六員環の複素環基（環上に一以上のオキソ基を含有してもよく、又は含有していなくともよい）を表し、B及びDは置換された又は置換されていない、NとXの間を連結する炭化水素基を表し（一以上の二重結合を含有してもよく、又は含有していなくともよい）、XはCH<sub>2</sub>基又は窒素、酸素、若しくは硫黄の群から選択されるヘテロ原子のうちの何れかを表し、Arは必要に応じて置換された二価の芳香族基又は複素環基を表し、R<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>は同一でも、異なってもよく、水素原子、低級アルキル、ハロゲン、アルコキシ、若しくは水酸基を表し、又はR<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>の両者で一つの結合を表し、pは0～4の範囲の整数である。

Aは、1～3個の窒素原子を含有する六員環の複素環基で有り得、Aは置換された又は置換されていない独立又は融合した環であり得、3個までのオキソ基を含有し得る。

Aで表される適切な芳香族基には、フェニル、ナフチル、フェナントリル、好ましくは、フェニル及びナフチル基が含まれ、Aで表される適切な複素環基には、フリル、ピロリル、チエニル、ピリジル、キノリル、4-ピリドン-2-イル、ピリミジル、4-ピリミドン-2-イル、ピリダジル、及び3-ピリダゾン-2-イル基、フタラジニル、フタラジノニル、キノキサリニル、キノキサロニル、キナゾリニル

、キナゾリノニル、アザインドリル、ナフタリジニル、カルバゾリル、インドリル、ベンゾフラニル、ピリミドニルなどが含まれる。

Aで表される好ましい基には、ピリジル、キノリル、インドリル、ベンゾフラニル、ピリミドニル、キナゾリノニル基等が含まれる。

Aで表されるさらに好ましい基には、ピリジル及びキノリル基が含まれる。Aで表される芳香族基及び複素環基上の一以上の適切な置換基には、ヒドロキシ、アミノ基、塩素、フッ素、臭素又はヨウ素のようなハロゲン原子、置換された又は置換されていない ( $C_1 \sim C_{12}$ ) アルキル基、特にメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のような直鎖又は分枝状 ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル基；シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等のようなシクロアルキル基、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等のようなシクロアルキルオキシ基、フェニル又はナフチルのようなアリール基（該アリール基は置換されていてもよい）、ベンジル又はフェネチルのようなアラルキル（該アラルキル基は置換されていてもよい）、ピリジル、チエニル、フリル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾフラニル等のようなヘテロアリール基（該ヘテロアリール基は置換されていてもよい）、アジリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル等のような複素環状基 (heterocyclyl group)（該複素環状基は置換されていてもよい）、フェノキシ、ナフチルオキシのようなアリールオキシ（該アリールオキシ基は置換されていてもよい）、メトキシカルボニル又はエトキシカルボニルのようなアルコキシカルボニル基、必要に応じて置換されているフェノキシカルボニルのようなアリールオキシカルボニル基、 $HNC_6H_5$  のようなアリールアミノ基、アミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、ヒドロキシ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ、チオ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルチオ、アセチル、プロピオニル、又はベンゾイルのようなアシル基（該アシル基は置換されていてもよい）、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOC_2H_5$ 、 $NHCOC_3H_7$ 、 $NHCOC_6H_5$  のようなアシルアミノ基、 $NHCOOCH_2C_6H_5$  のようなアラルコキシカルボニルア



ミノアシルアミノ基、 $\text{NHCOOC}_2\text{H}_5$ 、 $\text{NHCOOCH}_3$ 等のようなアルコキシカルボニルアミノ基、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{CONHMe}$ 、 $\text{CONMe}_2$ 、 $\text{CONHEt}$ 、 $\text{CONEt}_2$ 、 $\text{CONHPh}$ 等のようなカルボン酸又はアミドのようなその誘導体（該カルボン酸誘導体は置換されていてもよい）、 $\text{OOCMe}$ 、 $\text{OOCeEt}$ 、 $\text{OOCPh}$ 等のようなアシルオキシ基（必要に応じて置換してもよい）、 $\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{SO}_2\text{NHMe}$ 、

$\text{SO}_2\text{NMe}_2$ 、 $\text{SO}_2\text{NHCF}_3$ 、 $\text{SO}_2\text{NHPh}$ 等のようなスルホン酸又はスルホン酸誘導体（該スルホン酸誘導体は置換されていてもよい）が含まれる。

基A上の適切な置換基は全て置換されていてもよく、又置換されていなくてもよい。

置換基がさらに置換されている場合には、該置換基は、Aを置換する基と同一の基から選択され、ハロゲン、ヒドロキシ、又はニトロ、又はアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクコアルコキシ、アリール、アラルキル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル基、カルボン酸、若しくはその誘導体又はスルホン酸若しくはその誘導体から選択される必要に応じて置換された基から選択し得る。

Aで表される基に存在する隣り合った炭素原子上の置換基は、それらが結合している炭素原子とともに、置換された又は置換されていない、芳香族、飽和又は不飽和五～七員環環状構造を形成してもよく、これはフェニル、ナフチル、チエニル、フリル、オキサゾリル、チアゾリル、フリル、イミダゾリル、アザシクロブチル、イソキサゾリル、アゼピニル等、好ましくはフェニル、フリル、及びイミダゾリル基のような一以上のヘテロ原子がN、O、及びSから選択される炭素環又は複素環であり得る。このような環状構造上の置換基は、Aで表される芳香族基及び複素環基を置換し得る基と同一の基から選択され得る。

Bで表されるNとXの間を連結する適切な炭化水素基は、1～4個の炭素原子、好ましくは1～2個の炭素原子を含有し得、Dで表されるNとXの間を連結する適明な基は結合を表すか、又は1～4、好ましくは1～2個の炭素原子を含有し得る。式(I

に記載の化合物は、常に連結基 (linking group) B及び連結基Dを有する。炭素原子を全く有しない連結基Dとは、該連結基Dが結合を表していることを意味する。B及びDは、全く二重結合を含有しなくてもよく、又は1~2個の二重結合を含有してもよいが、二重結合を含有しないか、又は1個の二重結合を含有することが好ましい。BとD上の置換基は、ヒドロキシ、アミノ基、塩素、フッ素、臭素又はヨウ素のようなハロゲン、必要に応じて置換された直鎖又は分

枝状の ( $C_1 \sim C_{12}$ ) アルキル、特にメチル、ヒドロキシメチル、アミノメチル、メトキシメチル、トリフルオロメチル、エチル、イソプロピル、ヘキシル等の ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル基；シクロプロピル、フルオロシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、フルオロシクロペンチル、シクロヘキシル、フルオロシクロヘキシル等の ( $C_3 \sim C_6$ ) シクロアルキル基、( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ、( $C_3 \sim C_6$ ) シクロアルコキシ、フェニルのようなアリール、フリル、チエニル等の複素環基、( $C_2 \sim C_6$ ) アシル、( $C_2 \sim C_6$ ) アシルオキシ、ヒドロキシ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、アミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、モノ又はジ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルアミノ、シクロ ( $C_3 \sim C_6$ ) アルキルアミノ基 (2つの置換基は、それらと結合している隣接した炭素原子とともに、置換された又は置換されていない五~七員環環状構造を形成し得、N、O、及びSから選択される一以上のヘテロ原子を含有してもよく、又は含有しなくともよい。このような環状構造は、一以上の二重結合を含有してもよく、又は含有しなくともよい) が含まれる。好ましい環構造には、フェニル、ナフチル、ピリジル、チエニル、フリル、オキサゾリル、チアゾリル、フリル、イソキサゾリル、アゼピニル等が含まれる。このような環状構造上に存在する置換基は、Aで表される芳香族又は複素環基を置換し得る基と同一の基から選択し得る。

適切なXには、 $CH_2$ 、O、N又はS基が含まれ、好ましくは $CH_2$ 及びOが含まれる。窒素原子を具備する好ましい環構造、B及びDによって表される好ましい連結基、及び好ましいXには、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アジリジニル、及びモルホリニル基である。

窒素原子を具備する環構造、B及びDによって表される連結基、及びXは、ピロ

リジニル基、モルホリニル基、又はアジリジニル基であることが、より好ましい。

Arで表される基には、二価のフェニレン、ナフチレン、ピリジル、キノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、インドリル、インドリニル、アザインドリル、アザインドリニル、インデニル、ピラゾリル等が含まれる。Arで表される基の上に存在する置換基には、直鎖又は分枝状であって、任意にハロゲン化された ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、及び任意にハロゲン化された ( $C_1 \sim C_3$ ) アルコキシ、ハロゲン、アシル、アミノ、アシルアミノ、チオ、カルボン酸、

スルホン酸、及びそれらの誘導体が含まれる。

Arは、置換された又は置換されていない二価のフェニレン、ナフチレン、ベンゾフラニル、インドリル、インドリニル、キノリニル、アザインドリル、アザインドリニル、ベンゾチアゾリル、又はベンゾオキサゾリル基を表すことがより好ましい。

Arは、二価のフェニレン、又はナフチレンであることが、さらに好ましく、これは必要に応じてメチル、ハロメチル、メトキシ、又はハロメトキシ基で置換してもよい。

適切な  $R^1$  及び  $R^2$  には、水素、メチル、エチル、又はプロピルのような低級アルキル基、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素のようなハロゲン原子、 ( $C_1 \sim C_3$ ) アルコキシ、ヒドロキシが含まれ、又は  $R^1$  と  $R^2$  の両者で一の結合を表し、好ましくは、 $R^1$  と  $R^2$  は水素であり、又は両者で一の結合を表す。

適切な  $p$  は、0~4、好ましくは0~2の整数である。 $p$  が0の場合には、( $CH_2$ )。結合を表す。N、Xを具備する環構造、及び連結基B及びDは、直接酸素原子に結合されている。

本発明の一部を成す薬学的に許容される塩には、Li、Na、及びK塩のようなアルカリ金属塩、Ca及びMg塩のようなアルカリ土類金属塩、リシン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリン等のような有機塩基の塩、アンモニウム塩若しくは置換されたアンモニウム塩、好適にはアルミニウム、アルカリ金属

塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩若しくは置換されたアンモニウム塩のようなカルボキシ基の塩等のチアゾリジンジオン部分の塩が含まれる。塩には、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩、ホウ酸塩、ハロゲン化水素塩 (hydrohalide)、酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、パルモエート (palmoate)、メタンスルホン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、水酸化ナフトエ酸塩 (hydroxynaphthoate)、ベンゼンスルホン酸塩、アスコルビン酸塩、グリセロリン酸塩、ケトグルタル酸塩等である酸付加塩が含まれ得る。薬学的に許容される溶媒和物は、水和物又はアルコールのような他の結晶化の溶媒であり得る。

特に有用な本発明の化合物には、

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン；

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)-(2R)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン；

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン；

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)-(2R)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン；

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン；

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン；

5-[4-[2-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]エトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン；

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]

チアゾリジン-2,4-ジオン、マレイン酸塩；

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)-(2R)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]

チアゾリジン-2,4-ジオン、マレイン酸塩；

5-[4-[[1-(ピリジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン、塩酸塩；

5-[4-[[1-(ピリジン-2-イル)-(2R)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン、塩酸塩；

5-[4-[[1-(ピリジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン、ナトリウム塩；

5-[4-[[1-(ピリジン-2-イル)-(2R)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン、ナトリウム塩；

5-[4-[[1-(ピリジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、マレイン酸塩；

5-[4-[[1-(ピリジン-2-イル)-(2R)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、マレイン酸塩；

アゾリジン-2,4-ジオン、マレイン酸塩；

5-[4-[[1-(ピリジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、ナトリウム塩；

5-[4-[[1-(ピリジン-2-イル)-(2R)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、ナトリウム塩；

5-[4-[[1-(キノリン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン；

5-[4-[[1-(キノリン-2-イル)-(2R)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン；

5-[4-[[1-(キノリン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン；

5-[4-[[1-(キノリン-2-イル)-(2R)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン；

5-[4-[[1-(キノリン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、マレイン酸塩；

5-[4-[1-(キノリン-2-イル)-(2R)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、マレイン酸塩；

5-[4-[1-(キノリン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、塩酸塩；

5-[4-[1-(キノリン-2-イル)-(2R)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、塩酸塩；

5-[4-[1-(キノリン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、ナトリウム塩；

5-[4-[1-(キノリン-2-イル)-(2R)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、ナトリウム塩；

5-[4-[1-(レピジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン；

5-[4-[1-(レピジン-2-イル)-(2R)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン；

5-[4-[1-(レピジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン；

5-[4-[1-(レピジン-2-イル)-(2R)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン；

5-[4-[1-(レピジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、マレイン酸塩；

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)-(2R)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、マレイン酸塩；

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、塩酸塩；

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)-(2R)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、塩酸塩；

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、ナトリウム塩；

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)-(2R)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、ナトリウム塩；

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イルオキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン；

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)-(3S)-ピロリジン-3-イルオキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩；

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)-(3R)-ピロリジン-3-イルオキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩；

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イルオキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン、マレイン酸塩；

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イルオキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン、塩酸塩；

5-[1-[1-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イルオキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン；

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)-(3S)-ピロリジン-3-イルオキシ]フェニルメチル]チアゾ

リジン-2,4-ジオン及びその塩；

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)-(3R)-ピロリジン-3-イルオキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩；

5-[4-[4-(ピリジン-2-イル)モルホリン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩；

5-[4-[4-(ピリジン-2-イル)-(2S)-モルホリン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩；

5-[4-[4-(ピリジン-2-イル)-(2R)-モルホリン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩；

5-[4-[4-(ピリジン-2-イル)モルホリン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩；

5-[4-[4-(ピリジン-2-イル)-(2S)-モルホリン-2-イル]メトキシ]フェニルメチ

ル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩;

5-[4-[4-(ピリジン-2-イル)-(2R)-モルホリン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン;

5-[4-[4-(ピリジン-2-イル)モルホリン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、ナトリウム塩;

5-[4-[4-(ピリジン-2-イル)-(2S)-モルホリン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、ナトリウム塩;

5-[4-[4-(ピリジン-2-イル)-(2R)-モルホリン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、ナトリウム塩;

5-[4-[4-(ピリジン-2-イル)アジリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン;

5-[4-[4-(ピリジン-2-イル)-(2S)-アジリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン;

5-[4-[4-(ピリジン-2-イル)-(2R)-アジリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン;

5-[4-[4-(ピリジン-2-イル)アジリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン;

5-[4-[4-(ピリジン-2-イル)-(2S)-アジリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン;

5-[4-[4-(ピリジン-2-イル)-(2R)-アジリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン;

5-[4-[4-(キノリン-2-イル)アジリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン;

5-[4-[4-(キノリン-2-イル)-(2S)-アジリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン;

5-[4-[4-(キノリン-2-イル)-(2R)-アジリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン;

5-[4-[4-(キノリン-2-イル)アジリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チア



ゾリジン-2,4-ジオン；

5-[4-[4-(キノリン-2-イル)-(2S)-アジリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、及び

5-[4-[4-(キノリン-2-イル)-(2R)-アジリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオンが含まれる。

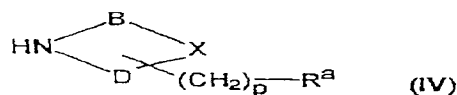
本発明の一側面によれば、

(a)一般式(III)の化合物

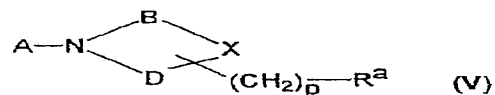


(ここで、Aは上記の定義通りであり、L'は塩素、臭素、若しくはヨウ素のようなハロゲン原子、チオメチル基のようなチオアルキル基、又はアミンの窒素原子と結合し得る基)と、

一般式(IV)の化合物



(ここで、B、D、X及びpは上述の定義通りであり、R<sup>a</sup>は水酸基若しくは水酸基に転換し得る基、又はOMs、OTs、Cl、Br若しくはIのような脱離基である)とを従来の方法によって反応させて、一般式(V)の化合物



(ここで、A、B、D、R<sup>a</sup>、X及びpは上述の定義通りである)を得ることと、

(一般式(V)の化合物を得るための、一般式(III)の化合物と一般式(IV)の化合物との反応は、無溶媒下で、又はDMF、DMSO、アセトン、CH<sub>3</sub>CN、THF、ピリジン若しくはエタノールのような溶媒の存在下で行われ得る。溶媒の混合物を用いてもよい。該反応は、不活性な環境下で行ってもよい。不活性な環境は、N<sub>2</sub>、Ar又

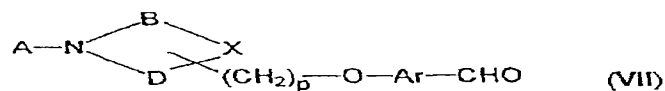
はHeのような不活性ガスを用いることによって維持し得る。該反応は、 $K_2CO_3$ 、 $Na_2CO_3$ 、 $KOH$ 、 $NaOH$ 、 $NaH$ 等のような塩基又はそれらの混合物の存在下で実施し得る。塩基の量は、1～20当量、好ましくは1～10当量の範囲であり得る。該反応は、20～180℃、好ましくは50～150℃の範囲の温度で行い得る。反応時間は、1～48時間、好ましくは1～12時間の範囲であり得る。該反応において、一般式(III)と一般式(IV)の化合物の比は、1～20当量、好ましくは1～5当量の範囲であり得る。)

(b)一般式(V)の化合物(ここで $R^*$ は水酸基)と一般式(VI)の化合物



(ここで、Arは上記の定義通りであり、 $R^b$ は塩素、若しくはフッ素のようなハロゲン原子、又は $R^b$ は水酸基である)とを反応させて、

一般式(VII)の化合物



(ここでA、B、D、X、Ar及びpは上記の定義通りである)を得ることと、

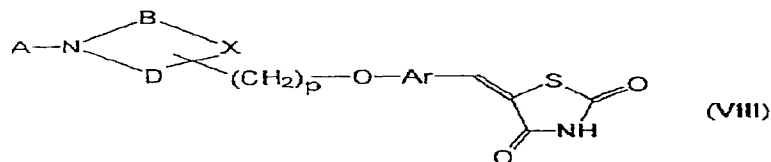
(一般式(VII)の化合物を得るための、一般式(V)の化合物(ここで、 $R^*$ は水酸基である)と一般式(VI)の化合物(ここで、 $R^b$ はハロゲン原子である)との反応は、THF、DMF、DMSO、DME等のような溶媒又はそれらの混合物の存在下で行い得る。該反応は、不活性な環境下で行ってもよい。不活性な環境は、 $N_2$ 、Ar又はHeのような不活性ガスを用いることによって維持し得る。該反応は、 $K_2CO_3$ 、

$Na_2CO_3$ 、又は $NaH$ 等のような塩基の存在下で実施し得る。塩基の混合物を使用してもよい。反応温度は、20～120℃、好ましくは30～80℃の範囲の温度であり得る。反応時間は、1～24時間、好ましくは2～12時間の範囲であり得る。

一般式(V)の化合物(ここで、 $R^*$ は水酸基である)と一般式(VI)の化合物(ここで、 $R^b$ は水酸基である)との反応は、ジシクロヘキシル尿素、 $PPh_3$ /DEAD等のようなトリアリールホスフィン/ジアルキルアゾジカルボキシレートのような適

切なカップリング試薬を用いて行い得る。該反応は、THF、DME、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{CHCl}_3$ 、トルエン、アセトニトリル、四塩化炭素等のような溶媒又はそれらの混合物の中で行い得る。該反応は、不活性な環境下で行い得る。不活性な環境は、 $\text{N}_2$ 、Ar又はHeのような不活性ガスを用いることによって維持し得る。該反応は、DMAP-HOBTの存在下で実施することができ、それらは、0.05～2当量、好ましくは0.25～1当量の範囲で使用し得る。反応温度は、0～100℃、好ましくは20～50℃の範囲の温度であり得る。反応時間は、0.5～24時間、好ましくは6～12時間の範囲であり得る。)

(c)反応中に生じる水を従来の方法によって除去しながら一般式(VII)の化合物と2,4チアゾリジンジオンを反応させ、一般式(VIII)の化合物



(ここで、A、B、D、X、Ar、pは上記の定義通りである)を得ることと、

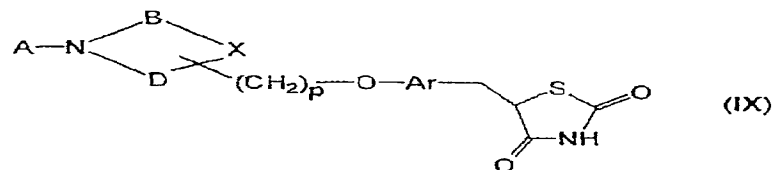
(ステップ(c)の一般式(VIII)の化合物の得るための、一般式(VII)の化合物と2,4チアゾリジンジオンとの反応は、酢酸ナトリウムの存在下において無溶媒で、又はベンゼン、トルエン、メトキシエタノールのような溶媒若しくはそれらの混合物の存在下で行い得る。反応温度は、用いる溶媒に応じて、80～140℃の範囲であり得る。ピペリジニウムアセテート若しくはベンゾエート、又は酢酸ナトリウムのような適切な触媒を用いてもよい。反応中に生じた水は、例えば、ディーンスターク

(Dean Stark)水分離機を用いることによって、又は分子ふるい等のような水を吸収する物質を用いることによって、除去し得る。)

もし、望むならば、

(d)既知の方法によって、ステップ(c)で得られた一般式(VIII)の化合物を還元

して一般式(IX)の化合物



(ここで、A、B、D、X、Ar及びpは上記の定義通りである)を得ることと、

(一般式(IX)の化合物を得るための、ステップ(c)で得られた式(VIII)の化合物の選は、気体水素とPd/C、Rh/C、Pt/c等のような触媒の存在下で行い得る。触媒の混合物を用いてもよい。該反応は、ジオキサン、酢酸、酢酸エチル等のような溶媒の存在下で行ってもよい。溶媒の混合物を使用してもよい。大気圧~80psiの圧力を用い得る。触媒は、5~10%のPd/Cであり得、用いる触媒の量は50~300%w/wの範囲であり得る。該反応は、メタノール中のマグネシウム又はメタノール中のナトリウムアマルガムのような金属溶媒還元を用いることによって行ってもよい。該反応は、CoCl<sub>2</sub>のようなコバルト塩及びリガンド、好ましくは2,2'-ヒビリジル、1,10-フェナントロリン、ビスオキシム類等のような二座配位子の存在下において、LiBH<sub>4</sub>、NaBH<sub>4</sub>、KBH<sub>4</sub>等のようなアルカリ金属ホウ水素化物(borohydride)を用いても行い得る。)

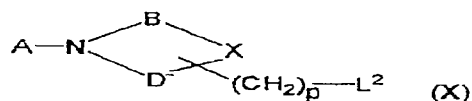
もし、望むならば、

(e)一般式(VIII)の化合物と一般式(IX)の化合物をそれらの立体異性体に分割することと、もし、望むならば

(f)それぞれステップ(c)及び(d)で得られた一般式(VIII)の化合物と一般式(IX)の化合物、又な分割されたそれらの立体異性体を、従来の方法によって、薬学的に許容されるそれらの塩、又は薬学的に許容されるそれらの溶媒和物に変化させることとを含む、式(I)の新規チアゾリジンジオン誘導体、それらの立体異性体、そ

れらの多形、それらの互変異性型、薬学的に許容されるそれらの塩、薬学的に許容されるそれらの溶媒和物の調製法が提供される。

本発明のある実施態様において、一般式(VII)の化合物は、一般式(V)の化合物を一般式(X)の化合物

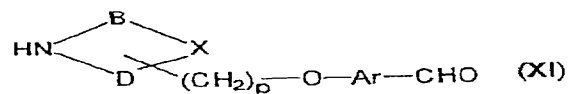


(ここで、A、B、D、X及びpは上記の定義通りであり、 $\text{L}^2$ は、塩化物、臭化物、若しくはヨウ化物のようなハロゲン化物基、又はメタンスルホネート、p-トルエンスルフェネート、トリフルオロメタンスルホネート等の脱離基である)に転換し、さらに一般式(X)の化合物と一般式(VI)の化合物( $\text{Ar}$ は上記の定義通りであり、 $\text{R}^b$ は水酸基である)を反応させることによって調製することができる。

一般式(V)の化合物は、塩化チオニル、 $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$ 、 $\text{CCl}_4/\text{PPh}_3$ 、リンハロゲン化物のようなハロゲン化試薬を用いて、又は無溶媒下で、若しくはピリジン、DMAP、トリエチルアミン等のような塩基の存在下において、p-トルエンスルホニル塩化物、メタンスルホニル塩化物、トリフルオロメタンスルホニル塩化物若しくは無水物を用いることによって、一般式(X)の化合物に転換し得る。塩基の混合物を用いてもよい。これらの試薬は、1~4当量、好ましくは1~2当量で使用し得る。 $-10\sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 60^\circ\text{C}$ の範囲の温度を使用し得る。該反応は、0.5~24時間、好ましくは1~12時間行い得る。

一般式(VII)の化合物を得るための、一般式(X)の化合物と一般式(VI)の化合物( $\text{R}^b=\text{OH}$ )との反応は、THF、DMF、DMSO、DME等のような溶媒又はそれらの混合物の存在下で行い得る。該反応は、不活性な環境下で行ってもよい。不活性な環境は、 $\text{N}_2$ 、 $\text{Ar}$ 又はHeのような不活性ガスを用いることによって維持し得る。該反応は、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、若しくはNaHのような塩基又はそれらの混合物の存在下で実施し得る。反応温度は、 $20\sim 120^\circ\text{C}$ 、好ましくは $30\sim 80^\circ\text{C}$ の範囲の温度であり得る。反応時間は、1~24時間、好ましくは2~12時間であり得る。

本発明の別の実施態様では、一般式(VII)の化合物は、一般式(XI)の化合物

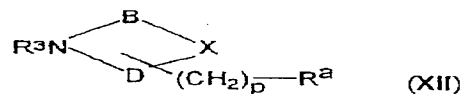


(ここで、B、D、X、Ar及びpは上記の定義通りである)

と一般式(III)の化合物とを反応させることによっても調製し得る。

一般式(XI)の化合物と一般式(III)との化合物との反応は、無溶媒下で、又はDMF、DMSO、アセトン、アセトニトリル、エタノール等のような溶媒若しくはそれらの混合物の存在下で行い得る。該反応は、不活性な環境下で行ってもよい。不活性な環境は、 $\text{N}_2$ 、Ar又はHeのような不活性ガスを用いることによって維持し得る。該反応は、無溶媒下で、又は $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、KOH、NaOH、NaH等のような塩基若しくはそれらの混合物の存在下で実施し得る。塩基の量は、1~20当量、好ましくは1~10当量の範囲であり得る。反応は、20~180℃の範囲の温度、好ましくは50~150℃の範囲の温度で行い得る。反応時間は、1~48時間、好ましくは1~12時間の範囲であり得る。一般式(III)及び(XI)の化合物の量は、1~20当量、好ましくは1~9当量の範囲であり得る。

次に一般式(XI)の化合物は、一般式(XII)の化合物



(ここで、B、D、X、Ar及びpは上記の定義通りであり、 $\text{R}^3$ は保護基であり、 $\text{R}^a$ は脱離基である)

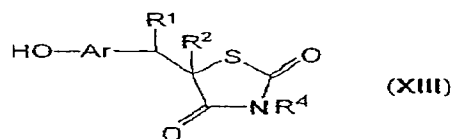
と一般式(VI) ( $\text{R}^b = \text{OH}$ ) の化合物とを反応させた後、従来の方法を用いてN-保護基を除去することによって調製し得る。

一般式(VI) ( $\text{R}^b = \text{OH}$ ) の化合物と一般式(XII)の化合物との反応は、THF、DMF、DMSO、DME等のような溶媒又はそれらの混合物の存在下で行い得る。該反応は、不活性な環境下で行ってもよい。不活性な環境は、 $\text{N}_2$ 、Ar又はHeのような不活性ガスを用いることによって維持し得る。該反応は、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、NaHのよう

な塩基又なそれらの混合物の存在下で実施し得る。反応温度は、20～120℃の範囲の温度、好ましくは30～80℃の範囲であり得る。反応時間は、1

～12時間、好ましくは2～6時間の範囲であり得る。N-保護基R<sup>3</sup>は、通常、酸処理によって、又は水素化によって、又は用いる保護基の性質に応じた適切な塩基の存在下の何れかで除去される。

本発明のさらに別の実施態様では、一般式(I)の化合物、それらの互変異性型、それらの立体異性体、それらの多形、薬学的に許容されるそれらの塩、及び薬学的に許容されるそれらの溶媒和物は、得られた上記の一般式(V)の化合物（ここでR<sup>6</sup>はOH基）と一般式(XIII)の化合物



（ここで、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びArは上記の定義通りであり、R<sup>4</sup>はアシル基又はトリアリールメチル基のような水素又は窒素保護基である）

との反応によっても調製し得る。一般式(I)の化合物を得るための、一般式(V)の化合物と一般式(XIII)の化合物との反応は、ジシクロヘキシル尿素、PPh<sub>3</sub>/DEAD等のようなトリアリールホスフィン／ジアルキルアザジカルボキシレートのような適切なカップリング試薬を用いて行い得る。該反応は、THF、DMF、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、CHCl<sub>3</sub>、トルエン、アセトニトリル、四塩化炭素等のような溶媒の存在下で行い得る。該反応は、不活性な環境下で行ってもよい。不活性な環境は、N<sub>2</sub>、Ar又はHeのような不活性ガスを用いることによって維持し得る。該反応は、DMAP-HOBTの存在下で実施してもよく、それらは0.05～2当量、好ましくは0.25～1当量の範囲で使用し得る。反応温度は、0～100℃、好ましくは20～80℃の範囲の温度であり得る。反応時間は、0.5～24時間、好ましくは6～12時間であり得る。

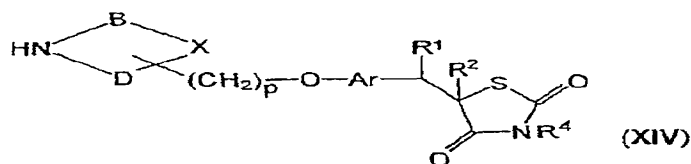
本発明のさらに別の実施態様では、一般式(I)の化合物、それらの互変異性型、それらの立体異性体、それらの多形、薬学的に許容されるそれらの塩、薬学的に許容されるそれらの溶媒和物は、得られた上記の一般式(X)の化合物と上記の

一般式(XIII)の化合物との反応によっても調製し得る。

一般式(I)の化合物を得るための、一般式(X)の化合物と一般式(XIII)の化合物との反応は、THF、DMF、DMSO、DME等のような溶媒又はそれらの混合物の存

在下で行い得る。該反応は、不活性な環境下で行ってもよく、不活性な環境は、 $N_2$ 、Ar又はHeのような不活性ガスを用いることによって維持し得る。該反応は、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム等のアルカリ；炭酸ナトリウム又は炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩、水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物；n-ブチルリチウムのような有機金属塩基；ゾーダアミドのようなアルカリ金属アミド、又はそれらの混合物のような塩基の存在下で実施してもよい。複数の溶媒及び塩基を用いることができる。塩基の量は、1～5当量、好ましくは1～3当量の範囲であり得る。反応温度は、0～120℃、好ましくは20～100℃の範囲の温度であり得る。反応時間は、0.5～24時間、好ましくは2～12時間の範囲であり得る。

本発明のさらに別の実施態様においては、上記の一般式(I)の化合物は、一般式(XIV)の化合物



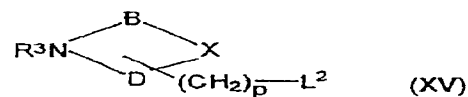
(ここで、B、D、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、X、Ar及びpは上記の定義通りである)と上記の一般式(III)の化合物とを反応させることによって得ることができる。

一般式(I)の化合物を得るための、一般式(XIV)の化合物と一般式(III)の化合物との反応は、無溶媒下、又はDMF、DMSO、アセトン、アセトニトリル、エタノール、及びTHFのような溶媒若しくはそれらの混合物の存在下で行われ得る。該反応は、不活性な環境下で行ってもよい。不活性な環境は、 $N_2$ 、Ar又はHeのような不活性ガスを用いることによって維持し得る。該反応は、 $K_2CO_3$ 、 $Na_2CO_3$ 、KOH、NaOH、NaH等のような塩基又はそれらの混合物の存在下で実施し得る。塩基の



量は、1～20当量、好ましくは1～6当量の範囲であり得る。該反応は、20～180℃、好ましくは50～150℃の範囲の温度で行い得る。反応時間は、1～48時間、好ましくは1～12時間の範囲であり得る。一般式(III)及び(XIV)の化合物の量は、1～20当量、好ましくは1～5当量の範囲であり得る、

本発明の一側面によれば、一般式(XIII)の化合物と一般式(XV)の化合物

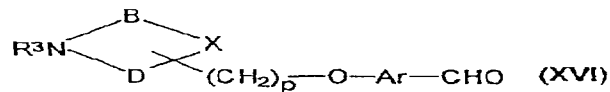


(ここで、B、D、R<sup>3</sup>、X、L<sup>2</sup>及びpは上記の定義通りである)

とを反応させた後に、従来の方法によって保護基を除去することを具備する一般式(XIV)の新規中間体の調製法が提供される。

一般式(XIII)の化合物と一般式(XV)の化合物との反応は、THF、DMF、DMSO、DME等のような溶媒又はそれらの混合物の存在下で行ない得る。該反応は、不活性な環境下で行ってもよい。不活性な環境は、N<sub>2</sub>、Ar又はHeのような不活性ガスを用いることによって維持し得る。該反応は、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaHのような塩基又はそれらの混合物の存在下で実施し得る。反応温度は、20～120℃の範囲、好ましくは30～80℃の範囲の温度であり得る。反応時間は、1～12時間、好ましくは2～6時間であり得る。

本発明の別の実施態様によれば、一般式(XIV)の化合物(ここで、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は両者で一つの結合を表す)は、一般式(XVI)の化合物



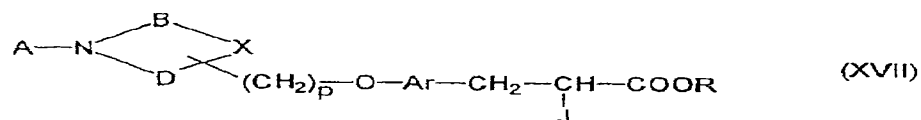
(ここで、B、D、Ar、X及びpは上記の定義通りであり、R<sup>3</sup>はA-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-O-C(=Y)-を除く保護基である(ここで、Aはアリール又はヘテロアリール基を表し、kは1～4の整数であり、YはO、S又はNR(ここで、Rは、水素又は低級アルキル若し

くはアルコキシ基であり得る) から選択されるヘテロ原子である)) と2,4-チアゾリジンジオンを反応させた後、従来の方法によってN-保護基を除去することによっても調製し得る。

一般式(XVI)の化合物と2,4チアゾリジンジオンとの反応は、酢酸ナトリウムの存在下において無溶媒で、又はベンゼン、トルエン、メトキシエタノールのような溶媒の存在下で行い得る。溶媒の混合物を使用してもよい。反応温度は、用いる溶媒に応じて、80～140℃の範囲であり得る。ピペリジニウムアセテート若しくは

ベンゾエート、又は酢酸ナトリウムのような適切な触媒を用いてもよい。反応中に生じた水は、例えば、ティーンスターク水分離機を用いることによって、又は分子ふるいのような水を吸収する物質を用いることによって、除去し得る。

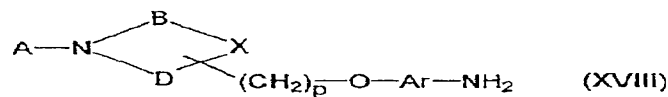
本発明の別の実施態様では、一般式(I)の化合物(ここで、A、B、D、X、p及びArは上記の定義通りである)は、一般式(XVII)の化合物



(ここで、A、B、D、X、p及びArは上記の定義通りであり、Jは塩素、臭素、又はヨウ素のようなハロゲン原子であり、Rは低級アルキル基である)とチオ尿素を反応させた後、酸で処理することによって調製し得る。

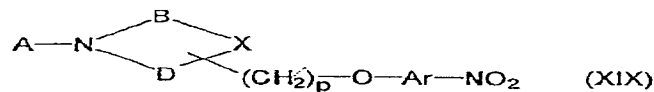
一般式(XVII)とチオ尿素との反応は、通常メタノール、エタノール、プロパノール、イソブタノール、2-メトキシブタノール等のアルコール溶媒、又はDMSO又はスルホネートの存在下で行われる。該反応は、20℃～用いる溶媒の還流温度の間の温度で行い得る。NaOAc、KOAc、NaOMe、NaOEt等のような塩基を使用することができる。該反応の後に、通常20～100℃で塩酸のような鉱酸と処理する。

一般式(XVII)の化合物(ここで、Jはハロゲン原子である)は、アルカリ金属亜硝酸塩を用いて、一般式(XVIII)のアミノ化合物



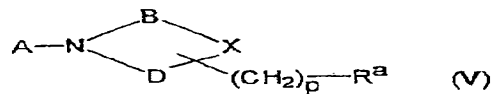
(ここで全ての記号は、上記の定義通りである) をジアゾ化した後、ハロゲン化水素酸と触媒量の酸化銅又はハロゲン化銅の存在下において、アクリル酸エステルで処理することによって調製し得る。

次に、一般式(XVIII)の化合物は、新規中間体(XIX)

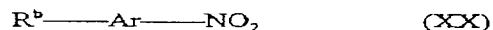


(ここで、全ての記号は、上記の定義通りである) を従来の方法で還元することによって調製し得る。

一般式(XIX)の新規中間体は、一般式(V)の化合物



(ここで、A、B、D、X及びpは上記の定義通りであり、R<sup>a</sup>は水酸基又は脱離基である) と一般式(XX)の化合物

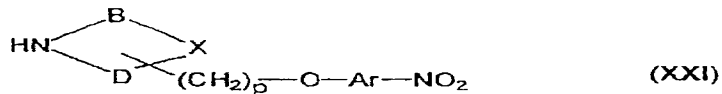


(ここで、R<sup>b</sup>は塩素若しくはフッ素のようなハロゲン原子又は水酸基であり、Arは上記の定義通りである) を反応させることによって調製することができる。

式(XIX)の化合物を得るための、式(V)の化合物と式(XX)の化合物との反応は、THF、DMF、DMSO、DME等のような溶媒又はそれらの混合物の存在下で行ない得る。該反応は、不活性な環境下で行ってもよく、N<sub>2</sub>、Ar又はHeのような不活性ガスを用いることによって不活性な環境を維持する。該反応は、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、若

しくはNaHのような塩基又はそれらの混合物の存在下で実施し得る。反応温度は、20～120℃、好ましくは30～100℃の範囲であり得る。反応時間は、1～12時間、好ましくは2～6時間の範囲であり得る。

本発明の別の実施態様においては、一般式(XIX)の化合物は、一般式(XXI)の化合物

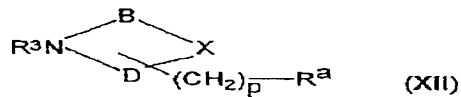


(ここで、B、D、X、Ar及びpは上記の定義通りである) と一般式(III)の化合物と反応させることによって調製し得る。

一般式(XXI)の化合物と一般式(III)の化合物との反応は、無溶媒下で、又はDMF、DMSO、アセトン、アセトニトリル若しくはエタノールのような溶媒の存在下で行い得る。溶媒の混合物を用いてもよい。不活性な環境は、N<sub>2</sub>、Ar又はHeのような不活性ガスを用いることによって維持し得る。該反応は、無溶媒下で、又は

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、KOH、NaOH、NaH等のような塩基又はそれらの混合物の存在下で実施し得る。塩基の量は、1～20当量の範囲、好ましくは1～10当量の範囲であり得る。該反応は、20～180℃、好ましくは50～150℃の範囲の温度で行い得る。反応時間は、1～48時間、好ましくは1～12時間であり得る。一般式(III)と一般式(XXI)の化合物の量は、1～20当量、好ましくは1～9当量の範囲であり得る。

また一般式(XXI)の化合物は、一般式(XII)の化合物



(ここで、B、D、X、Ar及びpは上記の定義通りであり、R<sup>3</sup>は保護基であり、R<sup>a</sup>は脱離基である) と一般式(XX)(R<sup>b</sup>=OH)の化合物を反応させた後、従来の方法を用いてN-保護基を除去することによって合成することができる。

一般式 (XX) ( $R^b=OH$ ) の化合物と一般式 (XII) の化合物との反応は、THF、DMF、DMSO、DME等のような溶媒の存在下で行い得る。溶媒の混合物を用いても、よい。不活性な環境を用いてもよく、不活性な環境は、 $N_2$ 、Ar又はHeのような不活性ガスを用いることによって維持し得る。該反応は、 $K_2CO_3$ 、 $Na_2CO_3$ 、若しくはNaHのような塩基の存在下で行い得る。反応温度は、 $20\sim 120^\circ C$ 、好ましくは $30\sim 80^\circ C$ の範囲であり得る。反応時間は、 $1\sim 12$ 時間、好ましくは $2\sim 6$ 時間であり得る。N-保護基 $R^3$ は、通常、酸処理によって、又は水素化によって、又は用いる保護基の性質に応じた適切な塩基の存在下で除去される。

従来の脱保護法には、塩酸、トリフルオロ酢酸のような酸、又はKOH、NaOH、 $Na_2CO_3$ 、 $NaHCO_3$ 、若しくは $K_2CO_3$ 等のような塩基による処理が含まれる。これらの試薬は、水溶液として、又はメタノール、エタノール等のアルコール中の溶液として使用し得る。保護基がベンジル又は置換されたベンジル基である場合には、脱保護は、Pd/炭素のような触媒の存在下における気体水素によって、又は従来のトランスファー水素化法 (transfer hydrogenation method) によって行うこともできる。

薬学的に許容される塩は、式 (I) の化合物とエーテル、THF、メタノール、*t*-ブタノール、ジオキサン、イソプロパノール、エタノール等の溶媒中の水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム、カリウム*t*-ブトキシド、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム等のような塩基1~4当量とを反応させることによって調製される。溶媒の混合物を用いてもよい。リシン、アルギニン、ジエタノールアミン、コリン、グアニジン及びそれらの誘導体などの有機塩基を用いてもよい。あるいは、酸付加塩は、酢酸エチル、エーテル、アルコール、アセトン、THF、ジオキサン等のような溶媒中の、塩化水素酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、*p*-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、酢酸、クエン酸、マレイン酸、サリチル酸、ヒドロキシナフトエ酸、アスコルビン酸、パルミチン酸、コハク酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、酒石酸等のような酸と処理することによって調製される。溶媒の混合物を用いてもよい。

本発明の一部を成す該化合物の立体異性体は、可能な場合には該プロセスの中

で、単一の鏡像異性体型の反応物を用いることによって、又は単一の鏡像異性体型の試薬又は触媒の存在下で反応を行うことによって、又は従来の方法によって立体異性体の混合物を分割することによって調製し得る。好適な方法には、微生物学的な分割、マンデル酸、カンファーズルホン酸、酒石酸、乳酸等のようなキラルな酸又はブルシン、キナアルカロイド (cinchona alkaloid) 及びそれらの誘導体等のようなキラルな塩基と形成されたジアステレオマー塩を分割することが含まれる。

本発明の一部を成す一般式(I)の化合物の様々な多形は、種々の条件下で、式(I)の化合物を結晶化することによって調製し得る。例えば、再結晶のために、通常用いられる種々の溶媒又はそれらの混合物を用いること、異なる温度での結晶化すること、結晶化の間にきわめて早い冷却からきわめて遅い冷却までの様々な冷却モードを用いることである。多形は、化合物を加熱又は融解した後、徐々に又は急速に冷却することによって得ることもできる。多形の存在は、固体プローブNMR分光法、IR分光法、示差走査熱量測定 (DSC)、粉末X線データ又はこのような他の技術によって決定し得る。

本発明は、上述した一般式(I)の化合物、それらの互変異性型、それらの立体異性体、それらの多形、薬学的に許容されるそれらの塩、薬学的に許容されるそれ

らの溶媒和物とともに通常の薬学的に利用される担体、希釈剤等を含有する薬学的組成物であって、II型糖尿病、グルコース寛容減損、脂血症障害、高血圧、冠状動脈性心疾患、及びアテローム性動脈硬化症を含む他の心臓血管疾患のようなインシュリン抵抗性が根本的な病態生理的機序であるような疾病の治療及び/又は予防；肥満及び乾癬を伴うインシュリン抵抗性の治療及び/又は予防に有用であり、糖尿病合併症及び多嚢性卵巣症候群(PCOS)、糖尿病性腎症、糸球体腎炎、糸球本硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期性腎疾患及び微蛋白尿症を含むある種の腎疾患、並びにある種の摂食障害のような他の疾病を治療するのに有用であり（アルドースリダクターゼ阻害剤として）、痴呆症の認知機能を改善するのに有用である薬学低組成物も提供する。

該薬学的組成物は、錠剤、カプセル、粉末、シロップ、溶液、懸濁液等のような通常用いられる形態であり得、適切な固体若しくは液体担体又は希釈剤の中に、又は注射可能な溶液若しくは懸濁液を形成するための適切な無菌溶媒中に、香料甘味料を含有していてもよい。このような組成物は、典型的には、重量の1～25%、好ましくは1～15%の活性化合物を含有し、組成物の残りは、薬学的に許容される担体、希釈剤、又は溶媒である。

典型的な錠剤作成法を以下に例示する。

錠剤の作成例

a) 1) 活性成分	30 g
2) ラクトース	95 g
3) コーンスターチ	30 g
4) カルボキシメチルセルロース	44 g
5) ステアリン酸マグネシウム	1 g

1000個の錠剤について200g

成分1～3を水と均一に混ぜて、減圧下で乾燥した後、顆粒状にする。成分4と5を該粒子とよく混合し、打錠機で圧縮して、各々30mgの活性成分を含む1000個の錠剤を調製する。

b) 1) 活性成分	30 g
2) リン酸カルシウム	90 g
3) ラクトース	40 g
4) コーンスターチ	35 g
5) ポリビニルピロリドン	3.5 g
6) ステアリン酸マグネシウム	1.5 g

1000個の錠剤について200g

成分1～4を成分5の水溶液で均一に湿らせて、減圧下で乾燥した後、顆粒状にする。成分6を加え、打錠機で圧縮して、30mgの活性成分1を含む1000個の錠剤を調製する。

上記の式(I)の化合物は、臨床的には、経口又は非経口投与経路の何れかによ

って、ヒトを含む哺乳類に投与される。より便利で、且つ痛みの可能性及び投与時の刺激もないので、経口経路による投与が好ましい。しかし、疾病又はその他の異常などで、患者が医薬を嚥下できない状況にある場合、経口投与後の吸収に障害がある場合には、該薬物は非経口投与しなければならない。何れの経路によっても、用量は、約0.10～200mg/患者のkg体重/日、又は好ましくは約0.10～50mg/患者のkg体重/日の範囲であり、単回で、又は分割して投与される。しかし、治療を受けている各患者の至適用量は、治療の責任者によって決定され、一般的には、最初は少ない用量を投与し、その後徐々に増加して最適な用量を決定する。

適切な薬学的に許容される担体には、固体フィルター (solid filter) 又は希釈剤、及び無菌水溶液又は無菌有機溶液が含まれる。活性な化合物は、このような薬学的組成物中に、上述した範囲内の所望の用量を提供するのに十分な量で存在する。このように、経口投与のためには、化合物は、カプセル、錠剤、粉末、シロップ、溶液、懸濁液等を形成するのに適した固体若しくは液体の担体又は希釈剤と組み合わせ得る。もし、望むならば、薬学的組成物は、香料、甘味料、賦形剤等のような成分をさらに含有してもよい。非経口投与の場合、化合物は、注射可能な溶液又は懸濁液を形成するための無菌水溶液又は無菌有機溶媒と組み合わせ得る。例えば、コマ油又はピーナツ油中の溶液、プロピレングリコール水溶液等、及び水に可溶性である、該化合物の薬学的に許容される酸付加塩又はアルカリ若しくは

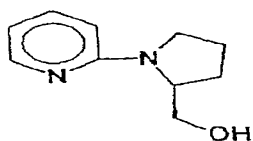
アルカリ土類金属塩の水溶液を用いることができる。このようにして調製された注射可能な溶液は、続いて静脈内、腹腔内、皮下、又は筋肉内に投与することができるが、ヒトでは筋肉内投与が好ましい。

以下の実施例で、本発明をさらに詳細に説明するが、これは説明の目的だけで記載したものであり、それ故本発明の範囲を限定するものと解してはならない。

#### 合成 1

(S)-2-ヒドロキシメチル-1-(ピリジン-2-イル) ピロリジン



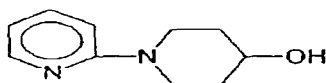


窒素ガスの下で、攪拌しながら2-クロロピリジン(118g)とL-プロリノール(70g)の混合物を160℃で4時間加熱した。該混合物を室温に冷却して水に注ぎ、該溶液をクロロホルムで繰り返し抽出した。該有機抽出液を集めて、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮した。溶離液として $\text{CHCl}_3$ 中の2% MeOHを用いるカラムクロマトグラフィーによって、未精製の産物を精製して、67.3g(54.5%)の表題の化合物をシロップ状の液体として得た。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): d 1.7(m, 1H), 2.05(m, 3H), 3.2-3.9(m, 4H), 4.25(m, 1H), 6.43(d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.58(t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.5(m, 1H), 8.02(d,  $J = 4.2$  Hz, 1H).

## 合成 2

1-(ピリジン-2-イル)-4-ピペリジノール

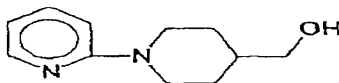


合成 1 で述べた操作と同様の操作によって、2-クロロピリジン(6.7g)及び4-ピペリジノール(4g)から、表題の化合物(3.5g、50%)を半固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): d 1.6(m, 2H), 2.0(m, 2H), 3.15(m, 2H), 3.9(m, 1H), 4.1(m, 2H), 6.59(m, 1H), 6.67(d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.45(m, 1H), 8.17(d,  $J = 3.6$  Hz, 1H).

## 合成 3

4-ヒドロキシメチル-1-(ピリジン-2-イル)ピペリジン

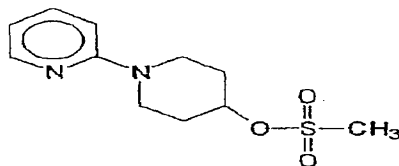


合成 1 で述べた操作と同様の操作によって、2-クロロピリジン (7.8g) 及び 4-ヒドロキシメチルピペリジン (2g) から、シロップ状の液体として表題の化合物 (2.7g、80%) を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$ : d 1.3(m, 2H), 1.8(m, 3H), 2.84(t,  $J = 11.7$  Hz, 2H), 3.54(d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 4.32(approx. d,  $J = 13.0$  Hz, 2H), 6.59(t,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 6.67(d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.46(m, 1H), 8.18(d,  $J = 3.6$  Hz, 1H).

#### 合成 4

1-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イルメタンサルホネート

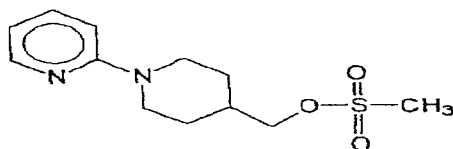


ジクロロメタン (30mL) 中の、合成 2 で得た産物 (3.25g) 及びトリエチルアミン (8mL) の氷冷した溶液 (約 0℃) に、メタンサルホニルクロリド (1.7mL) を加えた。室温で、該混合物を 12 時間攪拌した。これが終了した後に、反応混合物を水で洗浄し、乾燥して ( $\text{CaCl}_2$ )、濃縮し、4.7g (100%) の表題の化合物を得た (融点 66 ~ 68℃)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$ : d 1.8-2.2(m, 4H), 3.06(s, 3H), 3.4(m, 2H), 3.9(m, 2H), 5.0(m, 1H), 6.7(m, 2H), 7.5(m, 1H), 8.18(d,  $J = 3.6$  Hz, 1H).

#### 合成 5

[1-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]メチルメタンサルホネート

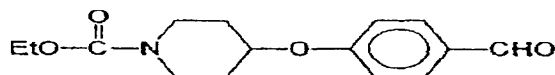


合成 4 で用いた操作と同様の操作によって、合成 3 で得た 4-ヒドロキシメチル-1-(ピリジン-2-イル)ピペリジン (1.8g) とメタンスルホニルクロリド (0.8mL) から、表題の化合物 (2.1g、83%) を半固体として合成した。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): d 1.35(m, 2H), 1.8-2.15(m, 3H), 2.85(t,  $J$  = 12.2Hz, 2H), 3.02(s, 3H), 4.1(d,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 4.35(approx. d,  $J$  = 12.8 Hz, 2H), 6.6(m, 2H), 2.48(t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 8.18(d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H).

#### 合成 6

4-[1-(エトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルオキシ]ベンズアルデヒド

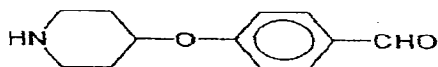


ドライ DMF (75mL) 中の 1-(エトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメタンスルフォネート (10g) と 4-ヒドロキシベンズアルデヒド (5.8g) の混合物に、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (11g) を加え、該混合物を 80℃ で 12 時間攪拌した。これが終了した後に、該反応混合物を冷却し、水を加え、EtOAc で抽出した。5% の  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液、続いて塩水で該 EtOAc 抽出物を洗浄し、無水の硫酸ナトリウム上で乾燥させた。次に、減圧下で蒸留することによって、該溶媒を除去し、半固体として表題の化合物 7g (63.6%) を得た、

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): d 1.28(t,  $J$  = 7 Hz, 3H), 1.7-2.1(m, 4H), 3.45(m, 2H), 3.75(m, 2H), 4.15(q,  $J$  = 7 Hz, 2H), 4.63(m, 1H), 7.01(d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.84(d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 9.89(s, 1H).

#### 合成 7

4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ベンズアルデヒド

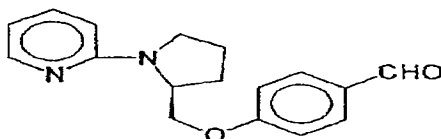


合成 6 で得た化合物 (4.5g) と濃塩酸 (40mL) の混合物を 100℃ で 12 時間攪拌した。該反応混合物を真空下で濃縮した。残留物を水で希釈し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液で中和し、 $\text{CHCl}_3$  で抽出して、乾燥 ( $\text{CaCl}_2$ ) し、真空下で濃縮して、表題の化合物 (3g、90%) を半固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): d 1.75(m, 2H), 2.05(m, 2H), 2.75(m, 2H), 3.2(m, 2H), 4.55(m, 1H), 7.01(d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.83(d,  $J = 8.6$  Hz, 2H) 9.89(s, 1H).

#### 合成 8

(S)-4-[[1-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-2-イル]メトキシ]ベンズアルデヒド

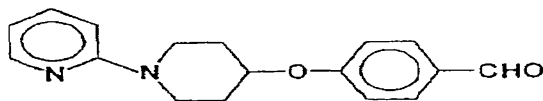


冷却しながら、DMF 300mL 中のハロゲン化ナトリウム 16.1g の懸濁液 (60% w/w 分散液) に、DMF 300mL 中の合成 1 で得られた産物 40g の溶液を滴下させて添加した。次に、該混合物を室温で 1 時間攪拌した後、200mL の DMF 中の 4-フルオロベンズアルデヒド 47.7mL を滴下させながら室温で添加した。続いて、該反応混合液を 80℃ で 4 時間攪拌した。これが終了した後、該反応混合液に水を加えた。EtOAc で、該混合物を抽出して、無水の硫酸ナトリウム上で乾燥した。減圧下で、該溶媒を乾燥するまで蒸発させた。石油エーテル中の 5~10% の EtOAc (グラジエント溶出) を用いて、シリカゲル上で該未精製の産物のクロマトグラフィーを行い、表題の化合物 42.5g (67%) を半固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): d 2.1(m, 4H), 3.3(m, 1H), 3.5(m, 1H), 3.96(t,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 4.4(dd,  $J = 9.6$  及び  $3.4$  Hz, 1H), 4.55(m, 1H), 6.41(d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.59(m, 1H), 7.13(d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.46(m, 1H), 7.82(d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 8.18(d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 9.87(s, 1H).

#### 合成 9

4-[1-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]ベンズアルデヒド



#### 方法 A :

ドライ DMF (30 mL) 中の、合成 4 で得た 1-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イルメタン sulfonate (4.5 g) と 4-ヒドロキシベンズアルデヒド (2.5 g) の混合物に、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (9.7 g) を加え、該混合物を  $80^\circ\text{C}$  で 10 時間攪拌した。これが終了した後に、該反応混合物を冷却し、水を加え、EtOAc で抽出した。5% の  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液、続いて塩水で該 EtOAc 抽出物を洗浄し、無水の硫酸ナトリウム上で乾燥させた。次に、減圧下で蒸留することによって、該溶媒を除去し、表題の化合物 1.8 g (36.3%) を得た (融点  $114 \sim 116^\circ\text{C}$ )。

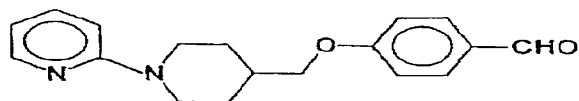
#### 方法 B

表題の化合物 (0.6 g, 43%) は、合成 1 に記載された操作と同様の操作によって、合成 7 で得た 4-(4-ピペリジンイルオキシ)ベンズアルデヒド (1.0 g) と 2-クロロピリジン (3.6 mL) から淡黄色の固体 (融点  $114 \sim 116$ ) としても合成された。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): d 1.9(m, 2H), 2.1(m, 2H), 3.5(m, 2H), 3.9(m, 2H), 4.7(m, 1H), 6.7(m, 2H), 7.03(d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.49(m, 1H), 7.85(d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 8.2(d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 9.89(s, 1H).

#### 合成 10

4-[[1-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]メトキシ]ベンズアルデヒド

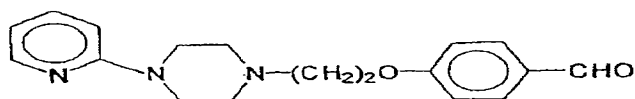


合成 9 の方法 A で述べた操作と同様の操作によって、合成 5 で得た[1-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]メチルメタンスルホネート(2.0g)と4-ヒドロキシベンズアルデヒド(1.1g)から表題の化合物(1.0g、45%)を半固体として合成した。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}): \text{d } 1.45(\text{m}, 2\text{H}), 1.8\text{-}2.25(\text{m}, 3\text{H}), 2.89(\text{m}, 2\text{H}), 3.92(\text{d}, J = 6.2 \text{ Hz}, 2\text{H}), 4.36(\text{approx. d}, J = 12.8 \text{ Hz}, 2\text{H}), 6.62(\text{m}, 2\text{H}), 6.99(\text{d}, J = 8.6 \text{ Hz}, 2\text{H}), 7.47(\text{m}, 1\text{H}), 7.83(\text{d}, J = 8.6 \text{ Hz}, 2\text{H}), 8.19(\text{d}, J = 3.6 \text{ Hz}, 1\text{H}), 9.88(\text{s}, 1\text{H}).$

#### 合成 11

4-[2-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]エトキシ]ベンズアルデヒド

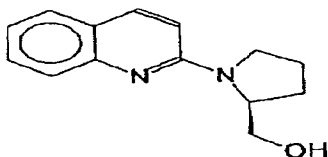


合成 9 の方法 A で述べた操作と類似の操作によって、2-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]エチルクロリド、HCl 塩(2g)と4-ヒドロキシベンズアルデヒド(1.4g)から表題の化合物(2.0g、84%)を濃厚な液体として合成した。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}): \text{d } 2.78(\text{t}, J = 4.6 \text{ Hz}, 4\text{H}), 2.96(\text{t}, J = 5.6 \text{ Hz}, 2\text{H}), 3.64(\text{t}, J = 5 \text{ Hz}, 4\text{H}), 4.29(\text{t}, J = 5.4 \text{ Hz}, 2\text{H}), 6.66(\text{m}, 2\text{H}), 7.03(\text{d}, J = 8.6 \text{ Hz}, 2\text{H}), 7.5(\text{m}, 1\text{H}), 7.85(\text{d}, J = 8.6 \text{ Hz}, 2\text{H}), 8.2(\text{d}, J = 3.8 \text{ Hz}, 1\text{H}), 9.9(\text{s}, 1\text{H}).$

#### 合成 12

(S)-2-ヒドロキシメチル-1-(キノリン-2-イル)ピロリジン

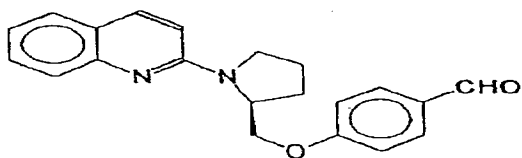


合成 1 で述べた操作と同様の操作によって、2-クロロキノリン(4g)とL-プロリノール(14.8g)から表題の化合物(6g、100%)をシロップ状の液体として合成した。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): d 1.7(m, 1H), 2.1(m, 3H), 3.4-3.9(m, 4H), 4.5(m, 1H), 6.76(d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.2(m, 1H), 7.6(m, 3H), 7.89(d,  $J = 9.0$  Hz, 1H).

#### 合成 1 3

(S)-4-[[1-(キノリン-2-イル)ピロリジン-2-イル]メトキシ]ベンズアルデヒド

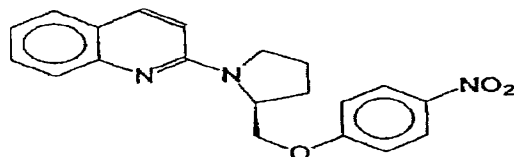


合成 8 で述べた操作と類似の操作によって、合成12で得た(S)-2-ヒドロキシメチル-1-(キノリン-2-イル)ピロリジン(3g)と4-フルオロベンズアルデヒド(2.8mL)から表題の化合物(1.6g、37%)を濃厚な液体として合成した。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): d 2.2(m, 4H), 3.45(m, 1H), 3.7(m, 1H), 4.0(t,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 4.64(dd,  $J = 10.0$  及び  $3.0$  Hz, 1H), 4.8(m, 1H), 6.8(d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.9-8.0(complex, 9H), 9.9(s, 1H).

#### 合成 1 4

(S)-4-[[1-(キノリン-2-イル)ピロリジン-2-イル]メトキシ]ニトロベンゼン

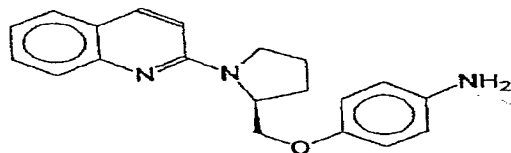


DMF (50mL) 中のハロゲン化ナトリウム 5.2g の懸濁液 (ミネラルオイル中の 50% w/w 分散液) に、DMF (100mL) 中の合成 12 で得られた産物 16.5g の溶液を滴下させて添加した。該混合液を室温で 0.5 時間攪拌した後に、12.3g の 1-フルオロ-4-ニトロベンゼンを滴下させて添加し、次に該混合液を同じ温度で 12 時間攪拌した。これが終了した後に、水を添加し、生じた固体をろ過し、過剰量の水で洗浄して、乾燥し、表題の化合物 9g (30%) を得た (118~120°C)。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): d 2.15(m, 4H), 3.45(m, 1H), 3.7(m, 1H), 4.0(t,  $J=9.4$  Hz, 1H), 4.65(dd,  $J=10.0$  及び  $3.2$  Hz, 1H), 4.8(bs, 1H), 6.77(d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.25(m, 1H), 7.38(d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 7.65(m, 2H), 7.75(d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.91(d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 8.25(d,  $J=9.2$  Hz, 2H).

#### 合成 15

(S)-4-[[1-(キノリン-2-イル)ピロリジン-2-イル]メトキシ]アニリン



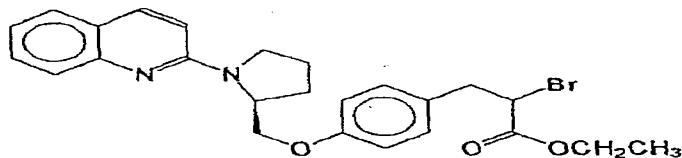
EtOH (40mL) 及び濃 HCl (40mL) 中の、合成 14 で得た (S)-4-[[1-(キノリン-2-イル)ピロリジン-2-イル]メトキシ]ニトロベンゼン (6g) の溶液に、鉄粉 (9.6g) を少量ずつ加えた。該反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。該溶液をろ過し、該ろ過物を乾燥するまで蒸発させた。該残留物を水及び中性にした (pH7) NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で希釈し、CHCl<sub>3</sub> で抽出して、乾燥し (CaCl<sub>2</sub>)、濃縮して表題の化合物 5.5g (100%) を黒色の固体として得た (融点 138~140°C)。



$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): d 2.15(m, 4H), 3.5(m, 1H), 3.6-4.0(m, 2H), 4.37(dd,  $J = 10.0$  及び  $3.4$  Hz, 1H), 4.7(bs, 1H), 6.68(d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.79(d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 6.98(d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.72(t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.6(m, 2H), 7.74(d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.87(d,  $J = 9.0$  Hz, 1H).

#### 合成 16

エチル 2-ブロモ-3-[4-[[1-(キノリン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニル]プロパネート

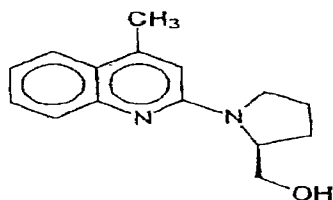


攪拌、氷冷された、合成15で得た(S)-4-[[1-(キノリン-2-イル)ピロリジン-2-イル]メトキシ]アニリン(5g)、HBr水溶液(48%、8.5mL)、MeOH(15mL)及びアセトン(37mL)の混合物に、5℃以下で、水(2.1mL)中の $\text{NaNO}_2$ (1.2g)の溶液を滴下させて添加した。該溶液を5℃で30分間攪拌して、アクリル酸エチル(10mL)を加え、温度を60℃に上昇させた。激しく攪拌した混合物に、 $\text{Cu}_2\text{O}$ 粉末(140mg)を少量ずつ加えた。 $\text{N}_2$ ガスの発生が終了した後、該反応混合液を真空下で濃縮した。該残留物を水で希釈した後、濃 $\text{NH}_4\text{OH}$ でアルカリにして、EtOAcで抽出した。EtOAc抽出液を塩水で洗浄し、乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空下で濃縮した。クロロホルム中のメタノール0~10% (グラジエント溶出)を用いて、シリカゲル上で該未精製産物のクロマトグラフィーを行い、2.6g(34%)の表題の化合物を濃厚な液体として得た。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): d 1.25(t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 2.15(m, 4H), 3.2(dd,  $J = 14.0$  及び  $6.8$  Hz, 1H), 3.35-3.6(m, 2H), 3.7(m, 1H), 3.89(t,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 4.2(m, 2H), 4.3-4.6(m, 2H), 4.8(bs, 1H), 6.79(d,  $J = 9$  Hz, 1H), 7.2(m, 5H), 7.6(m, 2H), 7.75(d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.88(d,  $J = 9.0$  Hz, 1H).

#### 合成 17

(S)-2-ヒドロキシメチル-1-(レピジン-2-イル)ピロリジン

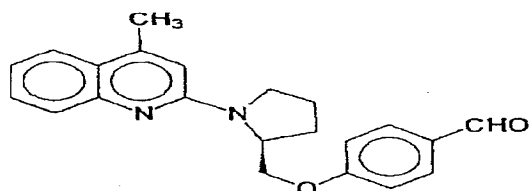


合成 1 で述べた操作と同様の操作によって、2-クロロレピジン(17.3g)とL-ブコリノール(59g)から表題の化合物(22g、94%)を濃厚な液体として合成した。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): d 1.7(m, 1H), 2.1(m, 3H), 2.6(s, 3H), 3.4-3.9(m, 4H), 4.5(m, 1H), 6.6(s, 1H), 7.25(m, 1H), 7.52(t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.62(d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.75(d,  $J = 8.0$  Hz, 1H).

#### 合成 18

(S)-4-[[1-(レピジン-2-イル)ピロリジン-2-イル]メトキシ]ベンズアルデヒド

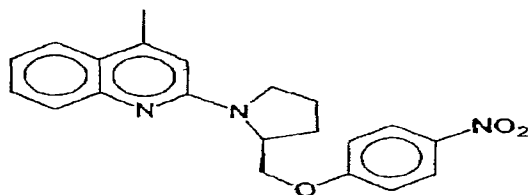


合成 8 で述べた方法と同様の方法で、合成17で得た(S)-2-ヒドロキシメチル-1-(レピジン-2-イル)ピロリジン(0.5g)と4-フルオロベンズアルデヒド(0.33mL)から表題の化合物(0.25、35%)を濃厚な液体として合成した。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): d 2.15(m, 4H), 2.6(s, 3H), 3.45(m, 1H), 3.7(m, 1H), 4.0(t,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 4.65(m, 1H), 4.8(m, 1H), 6.65(s, 1H), 7.2-8.05(complex, 8H), 9.9(s, 1H).

#### 合成 19

(S)-4-[[1-(レピジン-2-イル)ピロリジン-2-イル]メトキシ]ニトロベンゼン

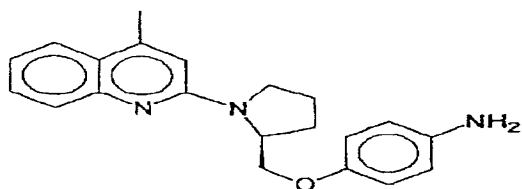


合成14で用いた操作と同様の操作によって、合成17で得た(S)-2-ヒドロキシメチル-1-(レピジン-2-イル)ピロリジン(10g)と1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(5.3 mL)から表題の化合物(8g、53%)を黄色の固体として合成した。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): d 2.15(m, 4H), 2.6(s, 3H), 3.4(m, 1H), 3.65(m, 1H), 4.0(t,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 4.65(dd,  $J = 10$  及び 3 Hz, 1H), 4.8(bs, 1H), 6.65(s, 1H), 7.25(t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.37(d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.1(m, 1H), 7.7(t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 8.24(d,  $J = 9.2$  Hz, 2H).

## 合成 20

(S)-4-[[1-(レピジン-2-イル)ピロリジン-2-イル]メトキシ]アニリン



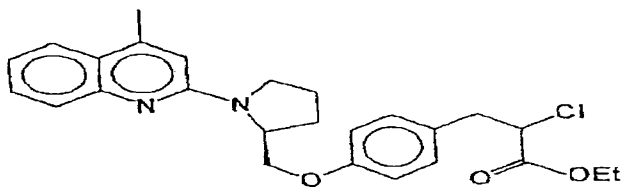
合成19で得た(S)-4-[[1-(レピジン-2-イル)ピロリジン-2-イル]メトキシ]ニトロベンゼン(5g)をEtOAc(20mL)中に溶かし、活性炭(0.5g)上の10%パラジウムの存在下で水素(50psi)を用いて、水素の取り込みが止むまで(ほぼ16時間)、室温で還元した。該溶液を一層のセライトに通してろ過し、該フィルターパッドを

EtOAcで徹底的に洗浄した。ろ過物を集めて、乾燥するまで減圧下で蒸発させた。クロロホルム中のメタノール1~10%(グラジエント溶出)を用いて、シリカゲル上で該未精製産物のクロマトグラフィーを行い、4.6g(100%)の表題の化合物を濃厚な液体として得た。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): d 2.1(m, 4H), 2.6(s, 3H), 3.5(m, 1H), 3.6-3.9(m, 2H), 4.35(dd,  $J = 9.8$  及び  $3.2$  Hz, 1H), 4.7(bs, 1H), 6.7(m, 3H), 7.0(d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.24(m, 1H), 7.5(m, 1H), 7.76(t,  $J = 7.2$  Hz, 2H).

## 合成 2 1

エチル-2-クロロ-3-[4-[1-(レピジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニル]プロパノエート

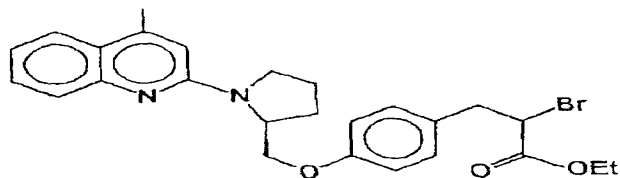


HBrの代わりにHClを用いたことを除いて、合成 1 6 で述べた操作と類似の操作によって、合成 20 で得た (S)-4-[1-(レピジン-2-イル)ピロリジン-2-イル]メトキシ]アニリン (13.7g) から表題の化合物 (15g、85%) を濃厚な液体として合成した。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): d 1.25(t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 2.15(m, 4H), 2.6(s, 3H), 3.12(dd,  $J = 14.0$  及び  $7.6$  Hz, 1H), 3.32(dd,  $J = 14.2$  及び  $7.6$  Hz, 1H), 3.5(m, 1H), 3.7(m, 1H), 3.86(t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 4.2(q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.4(m, 2H), 4.7(bs, 1H), 6.65(s, 1H), 7.2(m, 5H), 7.6(m, 1H), 7.77(t,  $J = 6.8$  Hz, 2H).

## 式 2 2

エチル-2-ブromo-3-[4-[1-(レピジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニル]プロパノエート

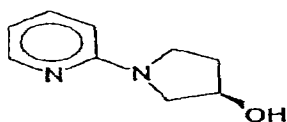


合成 16 で述べた操作と類似の操作によって、合成 20 で得た (S)-4-[[1-(レピジン-2-イル)ピロリジン-2-イル]メトキシ]アニリン (4.6 g) から表題の化合物 (1.5 g、23%) を濃厚な液体として合成した。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$ : d 1.26(t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 3H), 2.15(m, 4H), 2.6(s, 3H), 3.21(dd,  $J = 14.2$  及び  $7.0 \text{ Hz}$ , 1H), 3.35-3.6(m, 2H), 3.7(m, 1H), 3.9(m, 1H), 4.2(m, 2H), 4.37(t,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H), 4.48(dd,  $J = 9.8$  及び  $3.4 \text{ Hz}$ , 1H), 4.75(bs, 1H), 6.7(s, 1H), 7.1-7.4(m, 5H), 7.6(m, 1H), 7.8(m, 2H).

#### 合成 23

(3R)-ヒドロキシ-1-(ピリジン-2-イル)ピロリジン

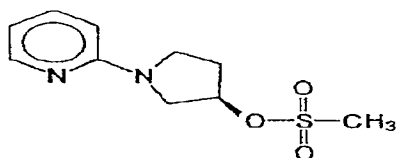


合成 1 で述べた操作と同様の操作によって、2-クロロピリジン (40 g) と L-プロリノール (10 g) から表題の化合物 (2.9 g、15%) を濃厚な液体として合成した。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$ : d 2.1(m, 2H), 2.8(bs,  $\text{D}_2\text{O}$  と交換可能, 1H), 3.6(m, 4H), 4.6(bs, 1H), 6.35(d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 1H), 6.55(m, 1H), 7.45(m, 1H), 8.13(d,  $J = 4.6 \text{ Hz}$ , 1H).

#### 合成 24

(3R)-1-(ピリジン-2-イル)-3-ピロリジンメタン sulfonate

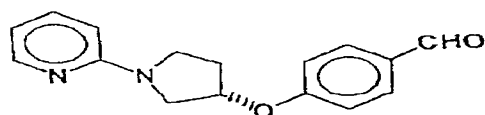


合成 4 で用いた操作と類似の操作によって、合成 23 で得た (3R)-3-ヒドロキシ-1-(ピリジン-2-イル)ピロリジン (0.2 g) とメタンスルホニルクロリド (0.18 mL) から表題の化合物 (0.3 g、100%) を濃厚な液体として合成した。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): d 2.35(m, 2H), 3.0(s, 3H), 3.65(m, 2H), 3.8(m, 2H), 5.4(m, 1H), 6.38(d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.6(m, 1H), 7.5(m, 1H), 8.16(d,  $J = 4.0$  Hz, 1H).

#### 合成 25

(3S)-4-[1-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イルオキシ]ベンズアルデヒド

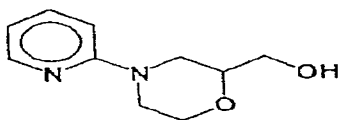


合成 9 の方法 A で述べた操作と同様の操作によって、合成 24 で得た (3R)-1-(ピリジン-2-イル)-3-ピロリジンメタンスルフォネート (0.2 g) と 4-ヒドロキシベンズアルデヒド (0.12 g) から表題の化合物 (0.15 g、68%) を濃厚な液体として合成した。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): d 2.35(m, 2H), 3.65(m, 2H), 3.8(m, 2H), 5.15(bs, 1H), 6.4(m, 1H), 6.6(m, 1H), 7.0(d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.45(m, 1H), 7.84(d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 8.16(d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 9.89(s, 1H).

#### 合成 26

2-ヒドロキシメチル-4-(ピリジン-2-イル)モルホリン

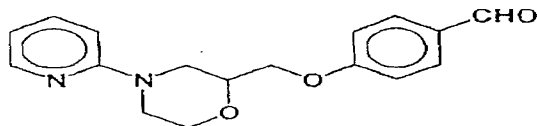


合成 1 で述べた操作と類似の操作によって、2-クロロピリジン (54.32g) と 2-ヒドロキシメチルモルホリン (28.0g) から表題の化合物 (33.0g、72%) を濃厚な液体として合成した。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): d 2.70-2.90(m, 1H), 2.98(td,  $J = 11.95$  及び 3.33 Hz, 1H), 3.56-3.90(m, 4H), 3.90-4.20(m, 3H), 6.58-6.79(m, 2H), 7.51(t,  $J = 6.89$  Hz, 1H), 8.20(d,  $J = 3.73$  Hz, 1H).

#### 合成 27

4-[[-(ピリジン-2-イル)モルホリン-2-イル]メトキシ]ベンズアルデヒド

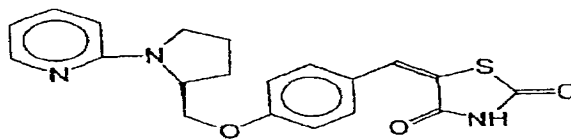


合成 8 で述べた操作と類似の操作によって、合成 26 から得た 2-ヒドロキシメチル-4-(ピリジン-2-イル)モルホリン (33.5g) と 4-フルオロベンズアルデヒド (27.85g) から表題の化合物 (39.0g、76%) をシロップ状の液体として合成した。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): d 2.89(td,  $J = 12.36$  及び 1.89 Hz, 1H), 3.05(td,  $J = 12.36$  及び 3.46 Hz, 1H), 3.70-4.40(m, 7H), 6.60-6.80(m, 2H), 7.06(d,  $J = 8.72$  Hz, 2H), 7.54(t,  $J = 7.20$  Hz, 1H), 7.85(d,  $J = 8.72$  Hz, 2H), 8.25(d,  $J = 3.83$  Hz, 1H), 9.90(s, 1H).

#### 実施例 1

5-[4-[[[1-(ピリジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン



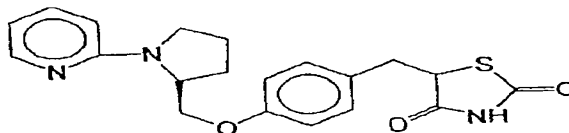
ピペリジン(1.5g)と安息香酸(1.8g)を含有するトルエン(300mL)中の、合成 8 で得られた(S)-4-[[1-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-2-イル]メトキシ]ベンズアルデヒド(33.5g)と2,4チアゾリジンジオン(16.7g)の溶液をディーンスターク水分離機を用いて、還流しながら1時間加熱した。該反応混合液を冷却してろ過し、該ろ過物を水で洗浄し、乾燥させて( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下で蒸発させた。メタノールで該未精製産物を粉末状にし、ろ過して表題の化合物27.5g(60%)を得た(融点  $164^\circ\text{C}$ )。

$[\alpha]_D^{27} = -73.6$  (c. 1.0, DMSO)

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): d 2.15(m, 4H), 3.30(m, 1H), 3.55(m, 1H), 3.79(t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 4.35(dd,  $J = 9.0$  及び  $3.2$  Hz, 1H), 4.6(m, 1H), 6.47(d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.65(t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 7.01(d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.31(d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.48(s, 1H), 7.56(t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 8.16(d,  $J = 3.8$  Hz, 1H).

#### 実施例 2

5-[4-[[1-(ピリジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン



攪拌されている、メタノール(250mL)中の実施例 1 で得た産物(10g)の懸濁液に、室温でマグネシウムターニング (magnesium turning) (10.8g)を加えて、該反応混合物を室温で4時間攪拌した。該反応混合物を氷水(100mL)に添加し、塩酸の水溶液を用いて、pHを6.5~7.0に調整し、クロロホルム( $3 \times 150\text{mL}$ )で該溶液を抽出した。有機抽出物を集めて水で洗浄し、乾燥して( $\text{CaCl}_2$ )、減圧下で溶媒を除



去し

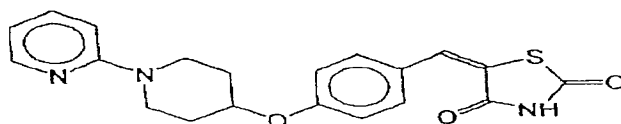
た。クロロホルム中の0.5%メタノールを用いて、残余物をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、表題の化合物6.5g(65%)を得た(融点79~80℃)。

$[\alpha]_D^{25} = -107.9$  (c. 1.0,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}): \delta$  2.1(m, 4H), 3.05(m, 1H), 3.2-3.6(m, 3H), 3.82(t,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 1H), 4.15(m, 1H), 4.45(m, 2H), 6.44(d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , 1H), 6.56(t,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ , 1H), 6.9(d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 2H), 7.15(d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 2H), 7.46(m, 1H), 8.14(d,  $J = 2.4 \text{ Hz}$ , 1H).

### 実施例 3

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン

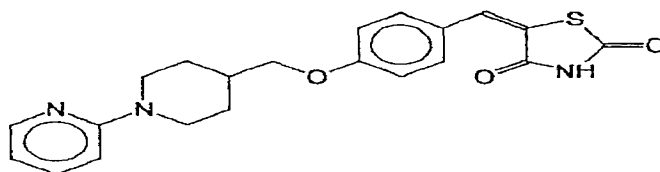


実施例 1 で述べた操作と類似の操作によって、合成 9 で得た4-[1-(ピリジン-2-イル)-4-ピペリジンイルオキシ]ベンズアルデヒド(1.5g)から表題の化合物(1.5g, 74%)を合成した(融点218~220℃)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6, 200 \text{ MHz}): \delta$  1.9(m, 2H), 2.1(m, 2H), 3.5(m, 2H), 3.9(m, 2H), 4.65(m, 1H), 6.62(t,  $J = 5.9 \text{ Hz}$ , 1H), 6.72(d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , 1H), 7.02(d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 2H), 7.5(m, 3H), 7.74(s, 1H), 8.18(d,  $J = 4.0 \text{ Hz}$ , 1H).

### 実施例 4

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン

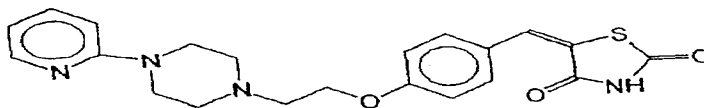


実施例 1 で述べた操作と類似の操作によって、合成10で得た4-[1-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]メトキシ]ベンズアルデヒド(0.55g)から表題の化合物(0.46g, 63%)を合成した(融点233.4℃)。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): d 1.45(m, 2H), 1.9-2.2(m, 3H), 2.9(t,  $J = 1$  1.7 Hz, 2H), 3.9(d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 4.38(approx. d,  $J = 13.0$  Hz, 2H), 6.61(t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 6.71(d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.99(d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.5(m, 3H), 7.75(s, 1H), 8.18(d,  $J = 3.8$  Hz, 1H).

#### 実施例 5

5-[4-[2-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]エトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン



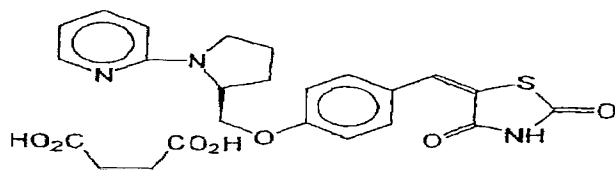
実施例 1 で述べた操作と類似の操作によって、合成11で得た4-[2-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]エトキシ]ベンズアルデヒド(1.0g)から表題の化合物(0.85g, 64%)を合成した(融点158~160℃)。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$ , 200 MHz): d 2.88(m, 4H), 2.98(m, 2H), 3.65(m, 4H), 4.25(m, 2H), 6.67(m, 2H), 6.92(d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.33(d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.48(m, 2H), 8.2(d,  $J = 3.6$  Hz, 1H).

#### 実施例 6

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]

チアゾリジン-2,4-ジオン、マレイン酸塩



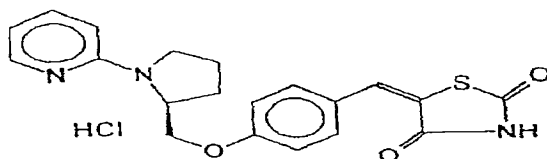
ドライアセトン(2L)中の実施例1で得た産物(50g)とマレイン酸(16.7g)の溶液を室温で20時間攪拌した。これが終了した後に、生じた固体をろ過し、冷たいアセトン(2×200mL)で洗浄して、減圧下で乾燥し、表題の化合物52g(80%)を得た(融点132℃)。

$[\alpha]_D^{25} = -77.3$  (c. 1.0, DMSO)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6, 200 \text{ MHz})$ : d 2.13(bs, 4H), 3.34(m, 1H), 3.56(m, 1H), 4.05(m, 1H), 4.28(dd,  $J = 9.6$  及び  $3.8 \text{ Hz}$ , 1H), 4.53(bs, 1H), 6.25(s, 2H), 6.76(m, 2H), 7.19(d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 2H), 7.59(d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 2H), 7.72(m, 1H), 7.79(s, 1H), 8.13(d,  $J = 4.2 \text{ Hz}$ , 1H), 12.6(bs,  $\text{D}_2\text{O}$  と交換可能, 1H).

#### 実施例 7

5-[4-[[1-(ピリジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン、塩酸塩



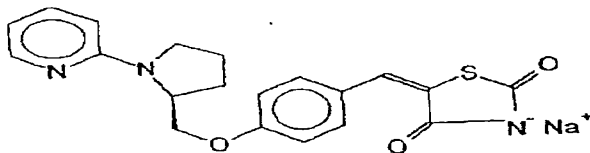
ドライアセトン(2L)中の実施例1で得た産物(40g)の溶液に、ドライHClガスを0℃で30分間通気した。生じた固体をろ過し、冷たいアセトン(2×200mL)で洗浄して、減圧下で乾燥し、表題の化合物33g(78%)を白色固体として得た(融点241～243℃)。

$[\alpha]_D^{25} = -131.9$  (c. 1.0, DMSO)

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 200 MHz): d 2.1(m, 4H), 3.5(m, 1H), 3.8(m, 1H), 4.19(d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 4.8(m, 1H), 6.95(t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.06(d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.29(d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.54(d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.74(s, 1H), 8.0(m, 2H), 12.6(bs,  $\text{D}_2\text{O}$  と交換可能, 1H), 14.0(bs,  $\text{D}_2\text{O}$  と交換可能, 1H).

#### 実施例 8

5-[4-[[1-(ピリジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン、ナトリウム塩



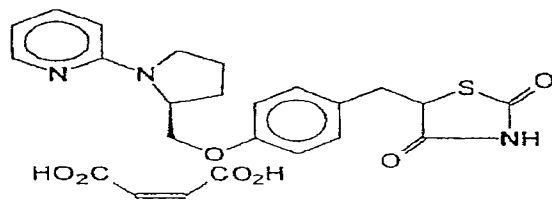
実施例 1 で得た 5-[4-[[1-(ピリジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン (1g) の溶液に、室温で MeOH (10mL) 中の NaOMe [MeOH (5mL) 中に Na (66mg) を溶かすことによってインシチュで合成した] を加えた。該反応混合液を室温で 1 時間攪拌した後、 $\text{Et}_2\text{O}$  (10mL) で希釈した。生じた固体をろ過し、減圧下において  $\text{P}_2\text{O}_5$  で乾燥させ、表題の産物 400mg (38%) を白色固体として得た (融点  $254 \sim 256^\circ\text{C}$ )。

$[\alpha]_D^{25} = -85.2$  (c. 1.0, DMSO)

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 200 MHz): d 2.0(m, 4H), 3.2(m, 1H), 3.5(m, 1H), 3.88(t,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.21(dd,  $J = 9.2$  及び  $3.0$  Hz, 1H), 4.4(bs, 1H), 6.55(m, 2H), 7.06(d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.24(s, 1H), 7.5(m, 3H), 8.11(d,  $J = 4.0$  Hz, 1H).

#### 実施例 9

5-[4-[[1-(ピリジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン、マレイン酸塩



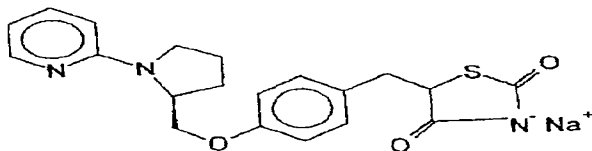
実施例 6 で述べた操作と同様の操作によって、実施例 2 で得た 5-[4-[[1-(ピリジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン (2g) から表題の化合物 (2g、76%) を白色固体として得た (融点 58~60℃)。

$$[\alpha]_D^{27} = -80.5 (c. 1.27, \text{DMSO})$$

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}): \delta$  2.25(m, 4H), 3.05-3.4(m, 2H), 3.6(m, 1H), 3.8(m, 1H), 4.1(m, 2H), 4.5(m, 1H), 4.7(m, 1H), 6.3(s, 2H), 6.7-7.0(m, 4H), 7.12(d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 2H), 7.69(t,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 1H), 8.23(d,  $J = 4.4 \text{ Hz}$ , 1H).

#### 実施例 10

5-[4-[[1-(ピリジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、ナトリウム塩



実施例 8 で述べた操作と同様の操作によって、実施例 2 で得た 5-[4-[[1-(ピリジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン (2.7g) から表題の化合物 (0.7g、25%) を白色固体として得た (融点 260~262℃)。

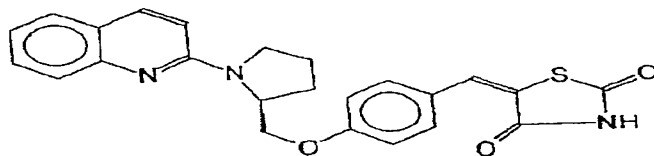
$$[\alpha]_D^{27} = -63.0 (c. 0.5, \text{DMSO})$$

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6, 200 \text{ MHz}): \delta$  2.05(m, 4H), 2.45-2.7(m, 2H), 3.25(m, 1H), 3.5(m, 1H), 3.8(t,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 1H), 4.1(m, 2H), 4.4(bs, 1H), 6.55(m, 2H),

6.89(d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.1(d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.5(m, 1H), 8.12(d,  $J = 3.8$  Hz, 1H).

#### 実施例 11

5-[4-[[1-(キノリン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン



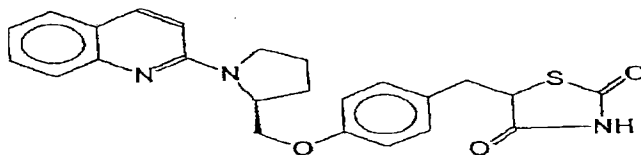
実施例 1 で述べた操作と同様の操作によって、合成13で得た4-[[1-(キノリン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]ベンズアルデヒド(1.5g)から表題の化合物(2g、100%)を淡黄色の固体として得た(融点 $260 \sim 262^{\circ}\text{C}$ )。

$[\alpha]_D^{27} = +49.2$  (c. 1.0, DMSO)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$ : d 2.15(m, 4H), 3.45(m, 1H), 3.7(m, 1H), 4.0(t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 4.58(dd,  $J = 10.0$  及び  $2.9$  Hz, 1H), 4.8(m, 1H), 6.78(d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.15-8.0(complex, 10H).

#### 実施例 12

5-[4-[[1-(キノリン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン



合成16で得られたエチル2-ブromo-3-[4-[[1-(キノリン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニル]プロパノエート(2.5g)、チオ尿素(0.76g)、

NaOAc (0.82g)、及び EtOH (25mL) の混合物を還流しながら 4 時間攪拌して、EtOAc で抽出し、乾燥して ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮し、2-イミノ-5-[4-[1-(キノリン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]ベンジル]-4-チアゾリジンジオンを得て、さらなる精製を行わずに、次のステップで用いた。

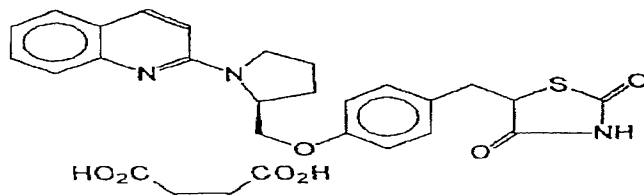
上記の産物、2N HCl (15mL) 及び EtOH (30mL) の混合物を還流しながら 12 時間攪拌した。反応混合物は、真空下で濃縮した。残留物を水で希釈し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液で中和して、酢酸エチルで抽出した。EtOAc 抽出物を塩水で洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空下で濃縮した。溶離液として  $\text{CHCl}_3$  中の 0~10% MeOH を用いるシリカゲルのクロマトグラフィーに残留物をかけて、表題の化合物 (1.6g、68%) を淡黄色の固体として得た (融点  $81\sim 83^\circ\text{C}$ )

$$[\alpha]_D^{25} = -13.8 (c. 1.0, \text{DMSO})$$

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$ : d 2.1(m, 4H), 3.1(dd,  $J = 14.0$  及び  $10.0\text{Hz}$ , 1H), 3.5(m, 2H), 3.69(t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 3.9(t,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 4.5(m, 2H), 4.75(bs, 1H), 6.78(d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.2(m, 5H), 7.6(m, 2H), 7.73(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.87(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H).

### 実施例 13

5-[4-[1-(キノリン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、マレイン酸塩



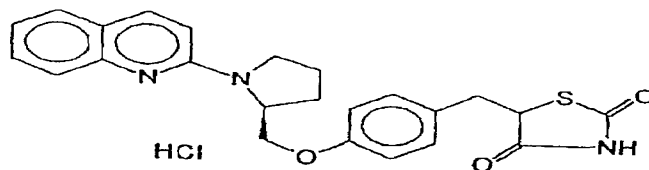
実施例 6 で述べた操作と同様の操作によって、実施例 12 で得た 5-[4-[1-(キノリン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン (1.0g) から表題の化合物 (0.85g、70%) を黄色の固体として合成した (融点  $84\sim 86^\circ\text{C}$ )。

$[\alpha]_D^{27} = -458$  (c. 1.0, DMSO)

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): d 2.3(m, 4H), 3.0-3.4(m, 2H), 3.6-4.3(m, 4H), 4.41(dd,  $J = 8.0$  及び  $4.0\text{Hz}$ , 1H), 5.0(bs, 1H), 6.33(s, 2H), 6.8(m, 2H), 7.1(m, 3H), 7.5(m, 1H), 7.75(m, 2H), 8.2(d,  $J = 9.4\text{Hz}$ , 2H).

#### 実施例 14

5-[4-[[1-(キノリン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、塩酸塩



実施例 7 で述べた操作と同様の操作によって、実施例 12 で得た 5-[4-[[1-(キノリン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン (1.0g) から表題の化合物 (0.9g, 83%) を黄色の固体として合成した (融点  $144 \sim 146^\circ\text{C}$ )。

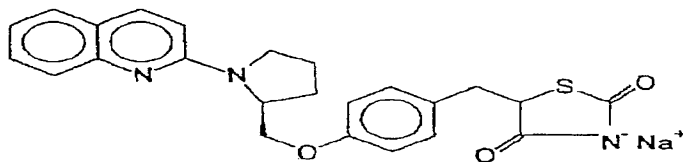
$[\alpha]_D^{27} = -100.6$  (c. 1.0, DMSO)

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz): d 2.1(m, 4H), 2.9-4.3(complex, 7H), 4.9(m, 1H), 6.83(d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.13(d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.52(m, 2H), 7.9(m, 1H), 7.96(d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 8.21(d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.44(d,  $J = 9.6\text{Hz}$ , 1H).

#### 実施例 15

5-[4-[[1-(キノリン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、ナトリウム塩





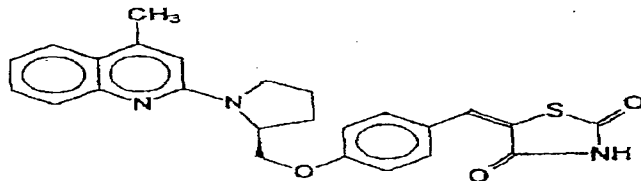
実施例 8 で述べた操作と同様の操作によって、実施例 12 で得た 5-[4-[[1-(キノリン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン (0.36g) から表題の化合物 (0.27g、72%) を淡黄色の固体として得た。(融点 248~250℃)。

$$[\alpha]_D^{27} = +1.4 (c. 1.0, \text{DMSO})$$

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}): \delta 2.1(\text{m}, 4\text{H}), 2.5-2.8(\text{m}, 2\text{H}), 3.4(\text{m}, 1\text{H}), 3.7(\text{m}, 1\text{H}), 3.88(\text{t}, J = 9.2\text{Hz}, 1\text{H}), 4.1(\text{m}, 1\text{H}), 4.3(\text{m}, 1\text{H}), 4.6(\text{bs}, 1\text{H}), 6.9-7.3(\text{m}, 6\text{H}), 7.5-7.8(\text{m}, 3\text{H}), 8.05(\text{d}, J = 9.2\text{Hz}, 1\text{H}).$

#### 実施例 16

5-[4-[[1-(レピジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン

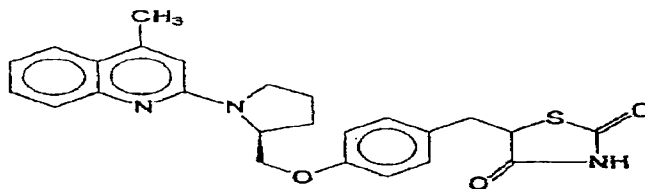


実施例 1 で述べた操作と同様の操作によって、合成 18 で得た 4-[[1-(レピジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]ベンズアルデヒド (1.8g) から表題の化合物 (1.78g、77%) を淡黄色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6, 200 \text{ MHz}): \delta 2.1(\text{m}, 4\text{H}), 2.6(\text{s}, 3\text{H}), 3.45(\text{m}, 1\text{H}), 3.7(\text{m}, 1\text{H}), 3.97(\text{t}, J = 9.4\text{Hz}, 1\text{H}), 4.55(\text{dd}, J = 10.0 \text{ 及び } 3.2\text{Hz}, 1\text{H}), 4.75(\text{bs}, 1\text{H}), 6.65(\text{s}, 1\text{H}), 7.2-7.9(\text{complex}, 9\text{H}).$

## 実施例 17

5-[4-[[1-(レピジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン



## 方法 A:

スルホラン (20mL) 中の、合成 21 で得たエチル-2-クロロ-3-[4-[[1-(レピジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニル]プロパノエート (15g) とチオ尿素 (5g) の混合物を  $N_2$  ガスの下で、120~130℃ で、4 時間攪拌した。該反応混合物を室温に冷却して、2-メトキシエタノール (192mL)、水 (50mL)、及び濃 HCl (26mL) を加えた。温度を 80℃ に上昇させて、15 時間攪拌した。該反応混合物を冷却し、EtOAc で希釈して、 $NH_3$  水溶液で洗浄した後、水で洗浄し、乾燥させ ( $Na_2SO_4$ )、濃縮した。溶離液としてペットエーテル (pet ether) 中の 10~40% 酢酸エチルを用いて (グラジエント溶出)、シリカゲル上で該未精製産物のクロマトグラフィーを行い、表題の化合物 (14g、95%) を白色固体として得た (融点 95~97℃)。

## 方法 B:

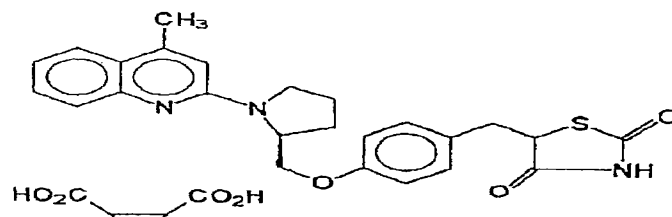
実施例 12 で述べた操作と同様の操作によって、合成 22 で得たエチル-2-ブromo-3-[4-[[1-(レピジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニル]プロパノエート (1.5g) から表題の化合物 (0.12g、15%) を白色固体と合成した (融点 95~97℃)。

$$[\alpha]_D^{27} = -31.5 (c. 1.0, CHCl_3)$$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 200 MHz):  $\delta$  2.1(m, 4H), 2.1(s, 3H), 3.1(m, 1H), 3.5(m, 2H), 3.7(m, 1H), 3.9(t,  $J=9.0$ Hz, 1H), 4.5(m, 2H), 4.75(bs, 1H), 6.65(s, 1H), 7.2(m, 5H), 7.57(t,  $J=7.6$ Hz, 1H), 7.78(t,  $J=8.2$ Hz, 2H).

## 実施例 18

5-[4-[[1-(レピジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、マレイン酸塩



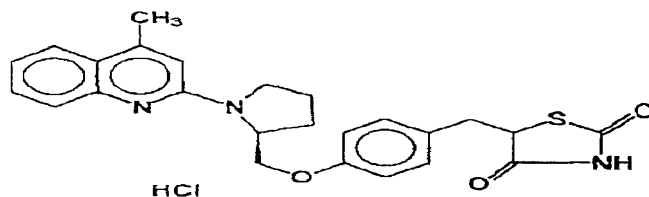
実施例 6 で述べた操作と同様の操作によって、実施例 17 で得た 5-[4-[[1-(レピジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン (0.22g) から表題の化合物 (0.21g、78%) を白色固体として合成した (融点 68~70℃)。

$[\alpha]_D^{25} = -72.0$  (c. 1.0, DMSO)

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): d 2.25(m, 4H), 2.7(s, 3H), 3.05-3.45(m, 2H), 3.8(m, 1H), 4.0(m, 1H), 4.2(m, 2H), 4.48(dd,  $J = 8.0$  及び  $4.2\text{Hz}$ , 1H), 5.0(m, 1H), 6.35(s, 2H), 6.9(m, 3H), 7.14(d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.44(t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.7(t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.84(d,  $8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.1(d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H).

## 実施例 19

5-[4-[[1-(レピジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、塩酸塩



実施例 7 で述べた操作と同様の操作によって、実施例 17 で得た 5-[4-[[1-(レピジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン (0.22g) から表題の化合物 (0.2g、86%) を白色固体として得た (融点 1

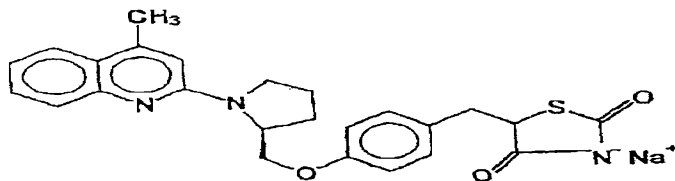
20℃)。

$$[\alpha]_D^{27} = -1205 (c, 1.0, \text{DMSO})$$

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}): \delta 2.30(\text{m}, 4\text{H}), 2.7(\text{s}, 3\text{H}), 3.0-5.0(\text{complex}, 8\text{H}), 6.7-8.0(\text{complex}, 9\text{H}), 14.2(\text{bs}, \text{D}_2\text{O} \text{ と交換可能}, 1\text{H}).$

#### 実施例 20

5-[4-[1-(レピジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、ナトリウム塩



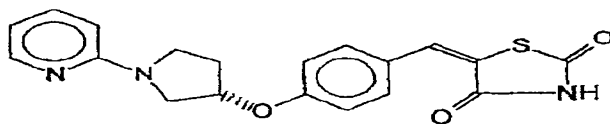
実施例 8 で述べた操作と同様の操作によって、実施例 17 で得た 5-[4-[1-(レピジン-2-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン (0.5g) から表題の化合物 (0.28g, 53%) を淡黄色固体として合成した (融点 229℃)。

$$[\alpha]_D^{27} = -5.3 (c, 1.0, \text{DMSO})$$

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6): \delta 2.1(\text{m}, 4\text{H}), 2.4-2.7(\text{m}, 5\text{H}), 3.4(\text{m}, 1\text{H}), 3.65(\text{m}, 1\text{H}), 3.85(\text{m}, 1\text{H}), 4.1(\text{m}, 1\text{H}), 4.3(\text{m}, 1\text{H}), 4.6(\text{bs}, 1\text{H}), 6.85(\text{s}, 1\text{H}), 7.0-7.3(\text{m}, 5\text{H}), 7.6(\text{m}, 2\text{H}), 7.82(\text{d}, J = 8.4\text{Hz}, 1\text{H}).$

#### 実施例 21

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)-(3S)-ピロリジン-3-イルオキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン



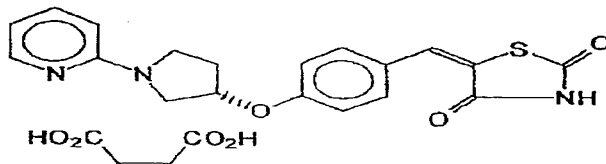
実施例 1 に記載された操作と同様の操作によって、合成 25 で得られた 4-[1-(ピリジン-2-イル)-(3S)-ピロリジン-3-イルオキシ]ベンズアルデヒド (0.7g) から表題の化合物 (0.5g、52%) を淡黄色の固体として得た (融点 204~206℃)。

$$[\alpha]_D^{25} = -20.4 (c, 0.5, \text{DMSO})$$

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6)$ : d 2.3(m, 2H), 3.3-3.9(m, 4H), 5.27(bs, 1H), 6.5(m, 2H), 7.14(d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.6(m, 3H), 7.76(s, 1H), 8.05(d,  $J = 4.2\text{Hz}$ , 1H), 12.6(bs,  $\text{D}_2\text{O}$  と交換可能, 1H).

#### 実施例 22

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)-(3S)-ピロリジン-3-イルオキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン、マレイン酸塩



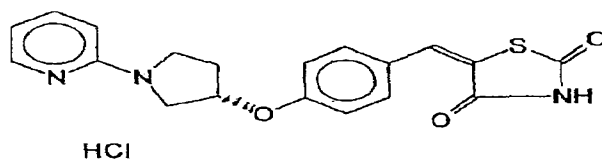
実施例 6 に記載された操作と同様の操作によって、実施例 21 で得られた 5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)-(3S)-ピロリジン-3-イルオキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン (0.25g) から表題の化合物 (0.25g、78%) を淡黄色の固体として得た (融点 176~178℃)。

$$[\alpha]_D^{25} = -15.0 (c, 1.0, \text{DMSO})$$

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$ : d 2.3(m, 2H), 4.8(m, 4H), 5.3(bs, 1H), 6.2(s, 2H), 6.7(m, 2H), 7.17(d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.7(m, 3H), 7.8(s, 1H), 8.05(d,  $J = 5\text{Hz}$ , 1H).

#### 実施例 23

5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)-(3S)-ピロリジン-3-イルオキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン、塩酸塩



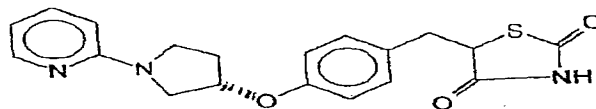
実施例 7 に記載された操作と同様の操作によって、実施例 21 で得られた 5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)-(3S)-ピロリジン-3-イルオキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン (0.15g) から表題の化合物 (0.13g、78%) を白色固体として得た (融点 256~258℃)。

$$[\alpha]_D^{27} = -20.44 (c. 0.45, \text{DMSO})$$

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6)$ : d 2.3(m, 2H), 3.6-4.0(m, 4H), 5.4(bs, 1H), 6.9(t,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 1H), 7.2(m, 3H), 7.6(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.78(s, 1H), 8.0(m, 2H), 12.6(bs,  $\text{D}_2\text{O}$  と交換可能, 1H).

#### 実施例 24

5-[4-[[1-(ピリジン-2-イル)-(3S)-ピロリジン-3-イルオキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン



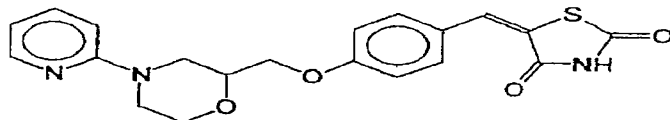
実施例 2 に記載された操作と類似の操作によって、実施例 21 で得られた 5-[4-[1-(ピリジン-2-イル)-(3S)-ピロリジン-3-イルオキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン (0.7g) から表題の化合物 (0.25g、35%) を白色の固体として得た (融点 78~80℃)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6)$ : d 2.35(m, 2H), 3.1(m, 1H), 3.45(m, 1H).

3.7(m, 2H), 3.8(m, 2H), 4.5(m, 1H), 5.05(bs, 1H), 6.39(d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 1H), 6.56(t,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 1H), 6.84(d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.15(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.5(m, 1H), 8.14(d,  $J = 4.6\text{Hz}$ , 1H).

#### 実施例 25

5-[4-[4-(ピリジン-2-イル)モルホリン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン

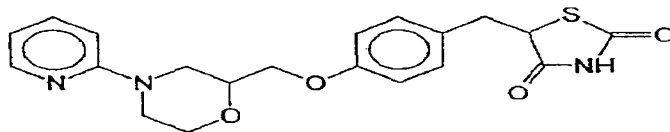


実施例 1 に記載された操作と類似の操作によって、合成 27 で得られた 4-[4-(ピリジン-2-イル)モルホリン-2-イル]メトキシ]ベンズアルデヒド (16.0g) から表題の化合物 (19g, 89%) を淡黄色の固体として得た (融点  $188^{\circ}\text{C}$ )。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{ MHz})$ : d 2.82-3.18(m, 2H), 3.70-4.40(m, 7H), 6.61-6.80(m, 2H), 7.02(d,  $J = 8.72\text{Hz}$ , 2H), 7.41(d,  $J = 8.72\text{Hz}$ , 2H), 7.55(t,  $J = 6.73\text{Hz}$ , 1H), 7.68(s, 1H), 8.23(d,  $J = 3.10\text{Hz}$ , 1H).

#### 実施例 26

5-[4-[4-(ピリジン-2-イル)モルホリン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン

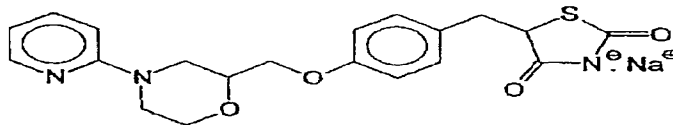


実施例 2 に記載された操作と類似の操作によって、実施例 25 で得られた 5-[4-[4-(ピリジン-2-イル)モルホリン-2-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン (17.0g) から表題の化合物 (5.0g, 30%) を白色固体として得た (融点  $139 \sim 142^{\circ}\text{C}$ )。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): d 2.82-3.18(m, 2H), 3.11(dd,  $J = 14.12$  及び 9.78Hz, 1H), 3.46(dd,  $J = 14.12$  及び 3.73Hz, 1H), 3.81(td,  $J = 11.53$  及び 2.49Hz, 1H), 3.90-4.35(m, 6H), 4.48(dd,  $J = 9.78$  及び 3.73Hz, 1H), 6.65-6.75(m, 2H), 6.91(d,  $J = 8.63\text{Hz}$ , 2H), 7.16(d,  $J = 8.63\text{Hz}$ , 2H), 7.53(t,  $J = 6.87\text{Hz}$ , 1H), 8.22(d,  $J = 3.41\text{Hz}$ , 1H).

#### 実施例 27

5-[4-[4-ピリジン-2-イル]モルホリン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン、ナトリウム塩



実施例 8 に記載された操作と同様の操作によって、実施例 25 で得られた 5-[4-[4-(ピリジン-2-イル)モルホリン-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン (3.1g) から表題の化合物 (2.9g, 89%) を白色固体として得た (融点  $272^\circ\text{C}$ )。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{DMSO}-d_6$ , 200 MHz): d 2.51-2.92(m, 2H), 3.20-3.40(m, 1H), 3.53-3.72(m, 1H), 3.74-4.20(m, 7H), 4.20-4.40(m, 1H), 6.69(t,  $J = 5.81\text{Hz}$ , 1H), 6.86(d,  $J = 8.62\text{Hz}$ , 2H), 7.11(d,  $J = 5.81\text{Hz}$ , 1H), 7.21(d,  $J = 8.62\text{Hz}$ , 2H), 7.57(t,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 8.14(d,  $J = 4.35\text{Hz}$ , 1H).

実験動物のコロニーにおける突然変異及び食事プログラムに対する様々な感受性によって、肥満及びインシュリン抵抗性を伴う非インシュリン依存性糖尿病に罹患した動物モデルを開発することが可能となった。疾病の病態生理を理解し、新規抗糖尿病化合物の効力をテストするために、マウスでは db/db 及び ob/ob (Diabetes, (1982) 31(1):1~6 参照)、並びに fa/fa 及び Zucker ラット (zucker rat) のような遺伝学的モデルが、様々な実験室によって開発されてきた (Diabetes, (1983) 32:830-838; Annu. Rep. Sankyo Res. Lab. (1994) 46:1-57)。ジャクソンラボラトリー、アメリカ (Jackson Laboratory, US) によって開発されたホモ接



合の動物、C57 BL/KsJ-db/dbマウスは、肥満、高血糖、高インシュリン血症、及びインシュリン抵抗性であり (J. Clin. Invest., (1990)85:962-967) であるのに対して、ヘテロ接合の動物は、痩身で、正常な血糖値である。db/dbモデルでは、マウスは加齢とともに次第にインシュリン減少症を発症するが、これは、血糖レベルが十分にコントロールされていないときに、ヒトのII型糖尿病の末期段階に通常観察される特徴である。膵臓の状態及びその推移は、モデルによって様々である。該モデルはII型糖尿病に似ているので、本発明の化合物が、血糖値及び血中トリグリセリドを低下させる活性についてテストを行った。

本発明の化合物は、インシュリン抵抗性を改善することによって、血糖及びトリグリセリドを低下させる活性を示した。このことは、以下のインビボ実験によって実証された。

ジャクソンラボラトリー、アメリカから入手した35～60グラムの範囲の体重を有する8～14週齢のオスのC57BL/KsJ-db/dbマウスを実験に用いた。該マウスには標準的な餌（国立栄養研究所、ハイデラバード、インド）及び酸性にした水を自由に与えた。300mg/dLを超える血糖を有する動物をテストに使用した。各グループの動物数は4匹であった。

ヘパリン処理された細管を用いて、EDTAを含有するチューブの中に眼窩洞から血液(100 $\mu$ L)を採集し、これを遠心して血漿を得ることによって、ランダムな血糖及びトリグリセリドレベルを測定した。血漿グルコースレベル及びトリグリセリドレベルは、それぞれグルコースオキシダーゼ及びグリセロール-3-リン酸オキシダーゼ/ペルオキシダーゼ酵素法によって分光学的に測定した(Dr. Reddy's Lab. Diagnostic Division Kits, Hyderabad, India)。第6日目に、生物学的活性を評価するためのテスト化合物/ビークルを投与してから1時間後に血液サンプルを採取した。

テスト化合物を0.25%カルボキシメチルセルロース又は水（水溶性化合物の場合）に懸濁し、経口胃管栄養法によって、6日間毎日10～30mg/kgの用量で、テストグループに投与した。コントロール群には、ビークルを与えた（10mLの用量/kg）。標準薬としてトログリタゾン(Troglitazone)(100mg/kg、一日の用量)を用いたが、これは第6日目にランダムな血糖レベルを28%減少させた。

核テスト化合物の血糖及びトリグリセリドを低下させる活性は、式：

$$\text{血糖／トリグリセリド低下活性(\%)} = 1 - (\text{DT/DC}) / (\text{TC/ZC}) \times 100$$

ZC=第0日目におけるコントロール群の値

DC=第0日目における被処置群の値

TC=試験日におけるコントロール群の値

DT=試験日における被処置群の値

に従って計算した。

上記のテストにおいて、表記されている本発明の化合物の何れについても副作用は観察されなかった。

化合物	用量(mg/kg)	血中グルコース レベルの減少(%)	トリグリセリドの減少(%)
実施例 6	10	49	71
実施例 7	30	67	43
実施例 12	30	27	49
実施例 20	30	30	62
実施例 23	10	46	10
実施例 27	10	56	29

db/dbマウスからの実験結果は、本発明の新規化合物が肥満、高血圧、高脂血症、及び他の疾病のような心臓血管系疾患の予防又は定期的治療にも有用性を有することを示唆している。何故なら、文献によれば、このような疾病は互いに相関することが知られているからである。

ラットでの亜急性毒性

体重120～140グラムのオス10匹及びメス10匹からなる20匹のラットのグループに、実施例6の化合物100mg/kgを28日間経口投与した。行動的な変化及び体重を毎日モニターした。29日目にラットを殺して、血液学的及び生化学的な測定のために血液を採取した。主要な臓器を全て、肉眼及び顕微鏡で調べた。

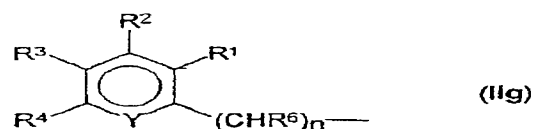
100mg/kg用量では、実施例6の化合物は全く死亡を生じせしめなかった。28日の処置が終了した時点で、血液学的パラメーター及び生化学的パラメーターには、コントロールとの有意な差異は認められなかった。心臓、肺、骨髄、腎臓、及び脾臓の全体的な肉眼的及び顕微鏡的変化は全くみられなかった。

パラメーター	コントロール	実施例 6 (100mg/kg)
血液		
ヘモグロビン (gm/dL)	15.18 ± 0.69	14.88 ± 0.46
RBC (× 10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	7.33 ± 0.75	7.08 ± 0.93
WBC (× 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	8.08 ± 2.01	9.19 ± 2.11
PVC (%)	52.06 ± 2.58	52.21 ± 2.67
臓器重量		
心臓(g)	0.59 ± 0.09	0.61 ± 0.08

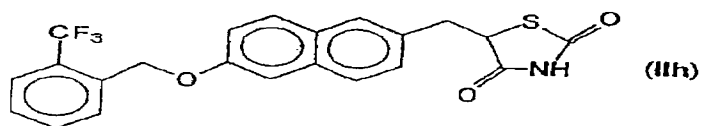
【手続補正書】特許法第 184 条の 8 第 1 項

【提出日】平成 10 年 8 月 10 日 ( 1998. 8. 10 )

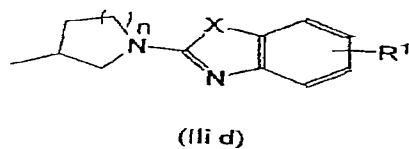
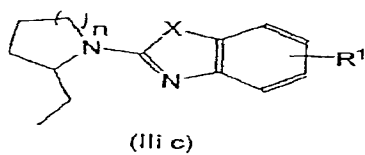
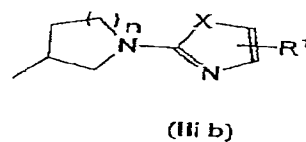
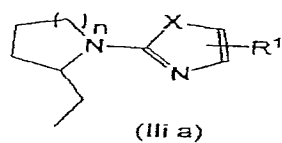
【補正内容】



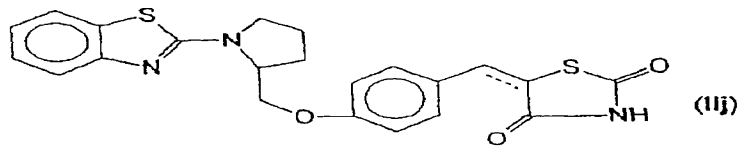
該化合物の例を式 (IIh) に示す。



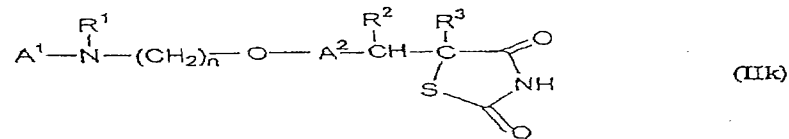
v) 式 (IIia~d) のグループ (ここで R' は水素原子、ハロゲン、直鎖又は分枝状 (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ、トリフルオコメチル又はシアノ基を表し、X は S、O 又は NR (ここで R は H 又は (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル基である) を表す。これらの化合物は、欧州特許出願第 0,528,734 号に開示されている。)



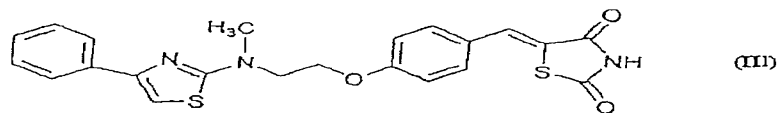
このクラスに属する化合物の例を式 (IIj) に示す。



式 (IIk) 又はそれらの互変異性型、薬学的に許容されるそれらの塩、薬学的に許容されるそれらの溶媒和物（ここで、 $A^1$  は置換された又は置換されていない芳香族複素環基を表し、 $R^1$  は水素原子、アルキル基、アシル基、アラルキル基（アリール部分は置換されていても、置換されていなくてもよい）、又は置換された若しくは置換されていないアリール基を表し、 $R^2$  及び  $R^3$  はそれぞれ水素を表すか、又は  $R^2$  と  $R^3$  は両者で一の結合を表し、 $A^2$  は合計 5 つまでの置換基を有するベンゼン基を表し、 $n$  は 2~6 の範囲の整数を表す）。このような化合物を含有する薬学的組成物並びにこのような化合物及び組成物の医薬における使用は、米国特許第 5,002,953 号に開示されている。）。

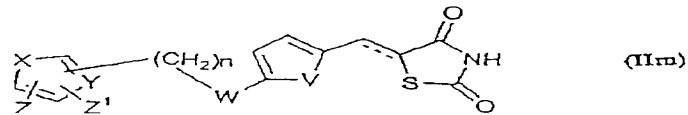


該クラスの化合物の例を式 (III) に示す。

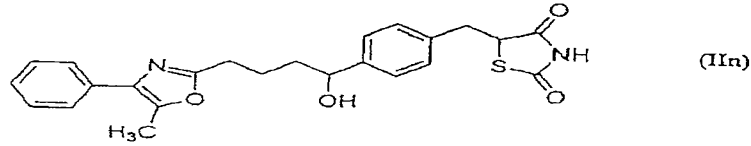


式 (IIIm) のグループ（ここで、破線は 1 又は 0 の結合を表し、 $V$  は  $CH=CH$ 、 $N=CH$ 、 $CH=N$  又は  $S$  であり、 $W$  は  $CH_2$ 、 $CHOH$ 、 $C=O$ 、 $C=NOR$ 、 $CH=CH$  であり、 $X$  は  $S$ 、 $O$ 、 $NR^1$ 、 $CH=N$ 、 $N=CH$  を表し、 $Y$  は  $CH$  又は  $N$  であり、 $Z$  は水素、 $(C_1 \sim C_7)$  アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$  シクロアルキル、フェニル、ナフチル、ピリジル、フリル、チエニル、又は  $(C_1 \sim C_9)$  アルキル、トリフルオロメチル、 $(C_1 \sim C_3)$  アルコキシ、フルオロ、クロロ、又はブロモである同一若しくは異なる基で、モノ又はジ置換されたフェニル、 $Z'$  は水素又は  $(C_1 \sim C_3)$  アルキル、 $R$  は水素又はメチルであり、 $n$  は、2、又は 3 である

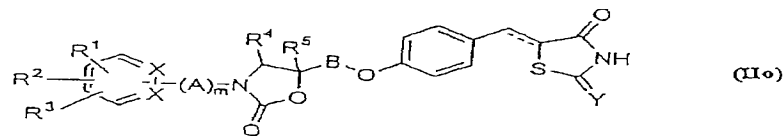
)は欧州特許出願第0,332,332号に開示されている。



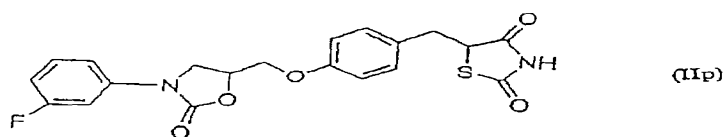
該クラスの化合物の例を式(IIIn)に示す。



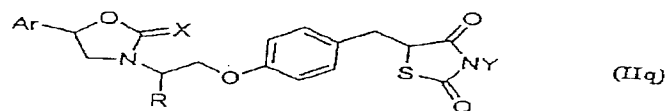
式(IIIo)のグループ、その塩及びそれらを含む薬学的組成物（ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、及び $R^3$ は独立に、水素、ハロゲン、任意にハロゲン化されている低級アルキル又は低級アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、低級アシルアミノ、モノ又はジ(低級アルキル)アミノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、シアノ、2-オキサゾリル、チアゾリジン-2,4-ジオン-5-イリデンメチル又はチアゾリジン-2,4-ジオン-5-イルメチルを表し、 $R^1$ と $R^2$ の両者が結合して、アルキレン鎖 $-(CH_2)_p-$ (ここで、 $p$ は3、4又は5を表す)又はアルキレンジオキシ鎖 $-O(CH_2)_qO-$ (ここで、 $q$ は1、2又は3を表す))を形成することによって、環を成してもよく、 $R^4$ と $R^5$ はそれぞれ独立に水素又は低級アルキルを表し、 $X$ は炭素又は窒素を表し、 $Y$ は酸素又はイミノを表し、 $A$ 及び $B$ はそれぞれ低級アルキレンを表し、 $m$ は0又は1を表し、「-----」は二重結合であってもよい)は、欧州特許出願第0,645,387号に開示されている。



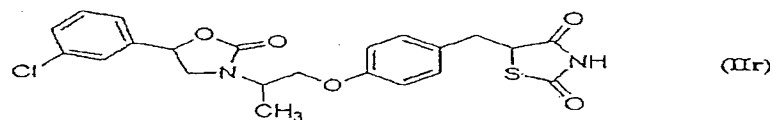
該クラスの化合物の例を式(IIp)に示す。



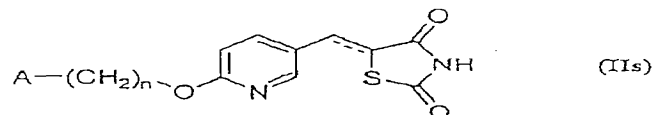
式 (IIq) のグループ（ここで、R はアルキル基であり、X は酸素又は硫黄であり、Y は水素原子又は A-COOH であり（A はアルキレン基である）、Ar はアリール又は置換されたアリール基である）は、欧州特許出願第 590,793 号に開示されている。



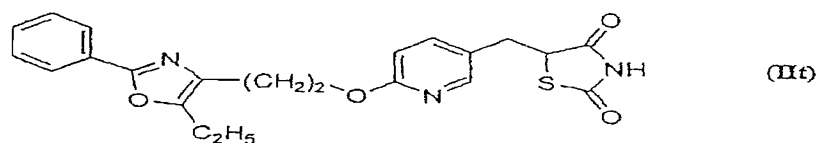
該クラスの化合物の例を式 (IIr) に示す。



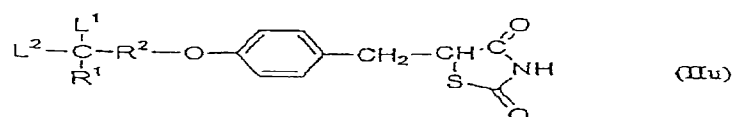
式 (IIs) のグループ（ここで、n は 1~3 の整数を表し、A は芳香族 5 員環複素環残基（環を構成する原子として少なくとも一つの窒素を有し、置換されていてもよい）を表し、前記残基 A は前記残基の窒素原子に隣接した炭素を介して前記アルコキシ基（A-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-）中で結合しており、「-----」は一重結合又は二重結合である）は、欧州特許出願第 605,228 号に開示されている。



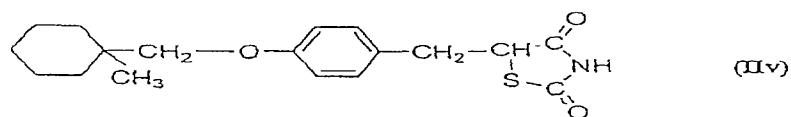
該クラスの化合物の例を式 (IIIt) に示す。



式(IIu)のグループ（ここで、 $R^1$ はアルキル、シクロアルキル、フェニルアルキル、フェニル、窒素、酸素、及び硫黄から選択される一又は二個のヘテロ原子を含む五員環又は六員環の複素環基、又は式 $R^3-N-R^4$ の基（ここで、 $R^3$ と $R^4$ は、同一又は異なるものであって、それぞれ低級アルキルであり、又は $R^3$ と $R^4$ は互いに直接結合しているか、又はN、O若しくはSから選択されるヘテロ原子によって分断されて結合し、五員環又は六員環を形成している）、 $R^2$ は一の結合又は低級アルキレン基； $L^1$ と $L^2$ は同一又は異なり、それぞれ低級アルキルであり、又は $L^1$ と $L^2$ は結合してアルキレン基を形成している（ $R^1$ がアルキル以外である場合には、 $L^1$ と $L^2$ はさらに水素原子であり得る）は、欧州特許出願第0,008,203号に開示されている。



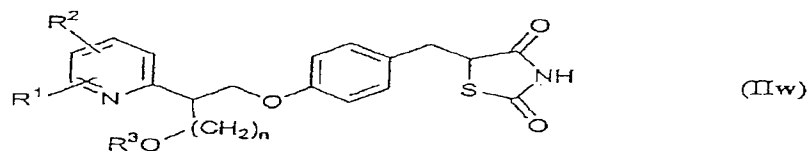
該クラスの化合物の例を式(IIv)に示す。



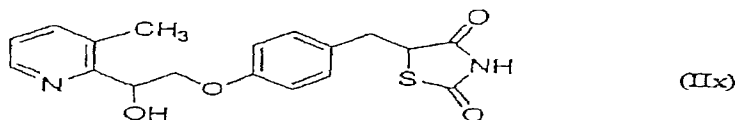
Chem. Pharm. Bull;30, 3580~3600(1992)も、構造活性の比較を含め、これらの化合物を開示している。

式(IIw)のグループ（ここで、 $R^1$ と $R^2$ は同一又は異なり、それぞれ水素又は低級アルキル基を表し、 $R^3$ は水素又はアシル基であり、 $n$ は0又は1である）並びに血糖及び血中脂質低下活性を示すそれらの塩は、欧州特許出願第155,845号に開示されている。

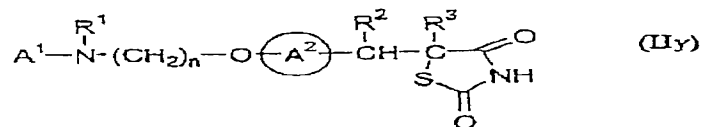




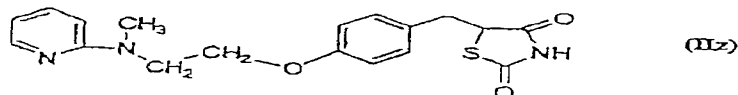
該クラスの化合物の例を式(IIx)に示す。



国際出願W094/25026は、式(IIy)の化合物を開示している（ここで、A'は置換された又は置換されていない芳香族複素環基を表し、R'は水素原子、アルキル基、アシル基、アラルキル基（アリール部分は置換されていても、置換されていなくてもよい）、又は置換された若しくは置換されていないアリール基を表し、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>はそれぞれ水素を表すか、又はR<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>の両者で一の結合を表し、A<sup>2</sup>は合計5つまでの置換基を有するベンゼン基を表し、nは2～6の範囲の整数を表す。）



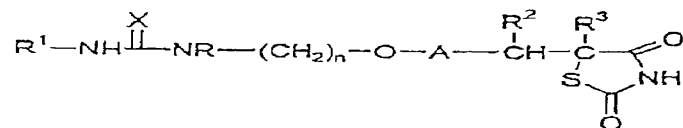
該クラスの化合物の例を式(IIz)に示す。



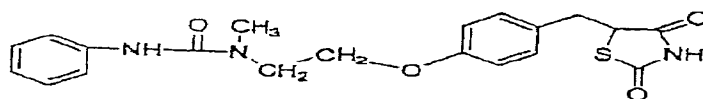
J. Med. Chem 37, 3977～3985(1995)主題は、上記の欧州特許出願第0,306,228号に既に開示されている。該文献の化合物のいくつかは、欧州特許出願第0,295,828号に記載されている。

欧州特許出願第0,295,828号（ここで、Rは水素又はアルキルを表し、R'はア

ルキル基、又は置換された若しくは置換されていないアリール基を表し、 $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ水素を表すか、又は $R^2$ と $R^3$ は両者で一の結合を表し、Aは合計5つまでの置換基を有するベンゼン環を表し、Xは酸素、硫黄、又は $NR^4$ 部分（ここで、 $R^4$ は水素又はアルキルを表す） $n$ は2～6の範囲の整数を表す）は、式(I)の化合物を開示している。



該クラスの化合物の例を式：



に示す。

Exp. Opin. Invest. Drugs(1995)4(12):1299～1309は、非インシュリン依存性糖尿病（NIDDM）の治療におけるチアゾリジンジオンを記載している。該文献は、種々の動物モデルにおけるインビトロ活性及びインビボ活性についても述べている。該文献は、特に4つの分子（すなわち、シグリタゾン(Ciglitazone)、ピオグリタゾン(Pioglitazone)、トログリタゾン(Troglitazone)、及びエングリタゾン(Englitazone))に焦点を当てている。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In. .tional Application No PCT/US 97/07415	
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D417/14 C07D417/12 A61K31/425 A51K31/44	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages
Y	WO 94 25026 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC ;CAWTHORNE MICHAEL ANTHONY (GB); HINDLEY RI) 10 November 1994 see the whole document ---
Y	US 5 002 953 A (HINDLEY RICHARD M) 26 March 1991 see the whole document ---
Y	EP 0 306 228 A (BEECHAM GROUP PLC) 8 March 1989 cited in the application see the whole document ---
Y	EP 0 332 332 A (PFIZER) 13 September 1989 see the whole document ---
-/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.	<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" documents of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" documents of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such docu- ments, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" documents member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 3 September 1997	Date of mailing of the international search report 22.09.97
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer Stellmach, J

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int. Patent Application No.  
 PCT/US 97/07415

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 92 07838 A (BEECHAM GROUP PLC) 14 May 1992 see the whole document ---	1-24,26, 29-31
Y	EP 0 645 387 A (TAIHO PHARMACEUTICAL CO LTD) 29 March 1995 see the whole document ---	1-24,26, 29-31
Y	EP 0 590 793 A (SANKYO CO) 6 April 1994 see the whole document ---	1-24,26, 29-31
Y	EP 0 605 228 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 6 July 1994 see the whole document ---	1-24,26, 29-31
Y	EP 0 008 203 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 20 February 1980 see the whole document ---	1-24,26, 29-31
Y	EP 0 155 845 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 25 September 1985 see the whole document ---	1-24,26, 29-31
Y	EP 0 528 734 A (ADIR) 24 February 1993 cited in the application see the whole document ---	1-24,26, 29-31
Y	EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS, vol. 4, no. 12, December 1995, pages 1299-1309, XP000600699 WHITCOMB R W ET AL: "THIAZOLIDINEDIONES" see the whole document ---	1-24,26, 29-31
Y	CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 30, no. 10, 1 January 1982, pages 3580-3600, XP002011746 SOHDA T ET AL: "STUDIES ON ANTIDIABETIC AGENTS II.1) SYNTHESIS OF 5-4-(1-METHYLCYCLOHEXYLMETHOXY)BENZYLTHIAZOLIDINE-2,4-DIONE (ADD-3878) AND ITS DERIVATIVES" see the whole document ---	1-24,26, 29-31
Y	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 37, no. 23, 1 January 1994, pages 3977-3985, XP002011745 CANTELLO B C C ET AL: "OMEGA(HETEROCYCLYLAMINO)ALKOXYBENZYL-2,4-THIAZOLIDINEDIONES AS POTENT ANTIHYPERGLYCEMIC AGENTS" see the whole document -----	1-24,26, 29-31

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In .tional Application No  
PCT/US 97/07415

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9425026 A	10-11-94	AU 6574394 A CA 2161116 A CN 1121690 A EP 0695183 A JP 8509486 T ZA 9402774 A	21-11-94 10-11-94 01-05-96 07-02-96 08-10-96 12-04-95
US 5002953 A	26-03-91	AU 2173888 A CA 1328452 A EP 0306228 A JP 1131169 A US 5646169 A US 5521201 A US 5232925 A US 5194443 A US 5260445 A	09-03-89 12-04-94 08-03-89 24-05-89 08-07-97 28-05-96 03-08-93 16-03-93 09-11-93
EP 0306228 A	08-03-89	AU 2173888 A CA 1328452 A JP 1131169 A US 5646169 A US 5002953 A US 5521201 A US 5232925 A US 5194443 A US 5260445 A	09-03-89 12-04-94 24-05-89 08-07-97 26-03-91 28-05-96 03-08-93 16-03-93 09-11-93
EP 0332332 A	13-09-89	WO 8908651 A CA 1328873 A EG 19168 A ES 2053977 T FI 93115 B IE 62776 B NO 177008 B PT 89912 B US 5130379 A	21-09-89 26-04-94 28-02-95 01-08-94 15-11-94 22-02-95 27-03-95 31-05-94 14-07-92
WO 9207838 A	14-05-92	AU 8734791 A EP 0555251 A JP 6502145 T	26-05-92 18-08-93 10-03-94

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.  
PCT/US 97/07415

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0645387 A	29-03-95	AU 668818 B	16-05-96
		AU 6437394 A	24-10-94
		FI 945731 A	05-12-94
		NO 944704 A	30-01-95
		US 5521202 A	28-05-96
		CA 2135474 A	13-10-94
		HU 72308 A	29-04-96
		WO 9422857 A	13-10-94
EP 0590793 A	06-04-94	AU 663611 B	12-10-95
		AU 4496593 A	10-03-94
		CA 2105149 A	01-03-94
		CN 1090281 A	03-08-94
		CZ 9301763 A	13-04-94
		FI 933802 A	01-03-94
		HU 67087 A	30-01-95
		JP 6157522 A	03-06-94
		NO 933080 A	01-03-94
		NZ 248532 A	27-04-95
		US 5436257 A	25-07-95
		ZA 9306324 A	22-03-94
EP 0605228 A	06-07-94	AU 666414 B	08-02-96
		AU 5261393 A	07-07-94
		CA 2112283 A	29-06-94
		CN 1094726 A	09-11-94
		CZ 9302876 A	15-12-94
		FI 935887 A	29-06-94
		HU 69383 A	28-09-95
		JP 7082269 A	28-03-95
		NO 934833 A	29-06-94
		US 5489602 A	06-02-96
		ZA 9309690 A	27-06-95
EP 0008203 A	20-02-80	JP 1433701 C	07-04-88
		JP 55022636 A	18-02-80
		JP 62042903 B	10-09-87
		CA 1131644 A	14-09-82
		US 4287200 A	01-09-81
		US 4340605 A	20-07-82

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In International Application No.  
PCT/US 97/07415

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0008203 A		US 4438141 A	20-03-84
		US 4444779 A	24-04-84
EP 0155845 A	25-09-85	WO 8504170 A	25-09-85
		CA 1263961 A	19-12-89
		WO 8504171 A	26-09-85
		US 4582839 A	15-04-86
EP 0528734 A	24-02-93	FR 2680512 A	26-02-93
		AT 144503 T	15-11-96
		AU 645709 B	20-01-94
		AU 2110892 A	25-02-93
		CA 2076444 A	21-02-93
		DE 69214755 D	28-11-96
		DE 69214755 T	07-05-97
		ES 2095432 T	16-02-97
		JP 5213913 A	24-08-93
		JP 7030055 B	05-04-95
		NZ 244021 A	27-01-95
		US 5330999 A	19-07-94
		US 5296605 A	22-03-94
		US 5266582 A	30-11-93
		ZA 9206276 A	02-03-93

## フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K	31/5377	A 6 1 K	31/5377
A 6 1 P	3/06	A 6 1 P	3/06
	3/10		3/10
	5/50		5/50
	9/10		9/10
	9/12		9/12
	13/12		13/12
	25/28		25/28
C 0 7 D	213/74	C 0 7 D	213/74
	401/04		401/04
	417/12		417/12
(81) 指定国	EP (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU		
(72) 発明者	ローライ、ビッグヤ・ブースハン インド国、アンドラ・プラデシュ、ハイド ラバード 500 033、ジュビリー・ヒル ズ、ロード・ナンバー 50、プロット 986		
(72) 発明者	ローライ、ブライ・ブースハン インド国、アンドラ・プラデシュ、ハイド ラバード 500 033、ジュビリー・ヒル ズ、ロード・ナンバー 50、プロット 986		
(72) 発明者	アラ、セカール・レディ インド国、アンドラ・プラデシュ、ハイド ラバード 500 050、ミヤプール、ボーラ ラム・ロード、ジェイ・ビー・エヌ・ナガ ール、プロット 19		
(72) 発明者	バラセリ、ラオ・ペーマ インド国、アンドラ・プラデシュ、ハイド ラバード 500 050、ミヤプール、ディー プティスリ・ナガール、エイチ・ナンバー 5-8		



- (72)発明者 ラマニヤム、ラジャゴパラン  
インド国、アンドラ・プラデシュ、ハイド  
ラバード 500 873、イエラーディ・グ  
ダ、ナボダヤ・コロニー 8—3—682、  
ビッシヤル・タワーズ 28
- (72)発明者 チャクラバルティ、ラニヤム  
インド国、アンドラ・プラデシュ、ハイド  
ラバード 500 038、ナガール、ラビ・テ  
ジャ・アパートメンツ 283/3 アール  
ティー、フラット・ナンバー 104